

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

Fondé en 1899 (FONDATEUR : Prof. Ém. PERROT).

COMITÉ DE RÉDACTION

MM. les Professeurs BÉHAL, COUTIÈRE, LEBEAU, GORIS, P. GUÉRIN, TASSILLY, G. BERTRAND, TIFFENEAU, JAVILLIER, SOMMELET, LUTZ, LAUNOY, FOURNEAU, DELABY, PICON, BACH (Paris); BRUNTZ, GRÉLOT, DOURIS, SEYOT, LASSEUR, DONZELOT, M^{re} M.-Th. FRANÇOIS, MM. A. MEUNIER (Nancy); JADIN, A. SARTORY, LAVIALLE, GUILLAUME, LAPP (Strasbourg); JUILLET, FAUCON, MOUSSERON, JAUMES, DOLIQUE (Montpellier); A. CHALMETA (Madrid); GUIART, MOREL, ROCHAIX, LEULIER, MANCEAU (Lyon); BARTHE (Bordeaux); MORVILLEZ, LESPAGNOL (Lille); PINOY, SÉNEVET, FOURMENT (Alger); MAURIN, MARTIN-SANS, BRUSTIER (Toulouse); F. MERCIER, P. BRUN, VIGNOLI (Marseille); P. LE GAC, CORMIER, TIOLLAIS, GRÉGOIRE (Rennes); GUÉRITHAULT (Nantes), CARON, RAQUET, M. PAGET (Lille); et MM. EM. ANDRÉ, L. ANDRÉ, BALANSARD, BEDEL, J. BOUQUET, F. BOUSQUET, BRISSEMORET, P. BRUÈRE, CHOAY, COUROUX, DUMESNIL, P. GARNAL, R. GIRARD, LEVÉQUE, M^{re} J. LÉVY, MM. R. MASSY, J. RÉGNIER, L. REVOL, G. VALETTE.

RÉDACTEUR EN CHEF HONORAIRE : Prof. M. DELÉPINE, membre de l'Institut.

RÉDACTEURS EN CHEF : Prof. A. DAMIENS et Prof. M. MASCRÉ.

RÉDACTEURS ADJOINTS : MM. R. CHARONNAT et M. JANOT.

SECRÉTAIRES DE LA RÉDACTION : MM. René SOUÈGES et R. WEITZ.

PARTIE PROFESSIONNELLE : MM. L.-G. TORAUDE et R. LECOQ.



Registre du Commerce : Seine 211.886 B

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire, PARIS-6^e.

ABONNEMENTS

FRANCE ET BELGIQUE : 75 francs par an. — UNION POSTALE : \$ 2,30

Les règlements de l'étranger sont payables en toute monnaie au cours du dollar lors du règlement.

Les abonnements sont reçus par MM. MASSON et C^{ie}, éditeurs, 120, Boulevard Saint-Germain, PARIS-6^e : Chèques Postaux 599.

Prix de ce numéro : 15 fr.

PROGRÈS

Alu-Sulfamide pyridique

PROGRÈS

LYSAPYRINE

402 M.

Alu-tri (paraaminophénylsulfamidopyridine)

ADMIS PAR LE MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Guérison de la **BLENNORRAGIE** en 3 jours
par voie buccale — Excellente tolérance.

AUTRES INDICATIONS : Pneumonie — Méningite
cérébro-spinale — Fièvre Puerpérale — Streptococcies.

APPLICATIONS EXTERNES - Traitement des Plaies - Dermatoses - Pyodermites - Ulcères

POSOLOGIE

Comprimés : 6 à 8 comprimés par jour, un comprimé toutes les heures.

Ampoules : 1 à 3 ampoules intramusculaires par jour.

Poudre - Pommade - Solution Hydro-Alcoolique - Ovules - Crayons.

Littérature et échantillons } **Éts MOUNEYRAT, 12, r. du Chemin-Vert, Villeneuve-la-Garenne (Seine)**

AMPHO-VACCINS

RONCHESE

A Ingérer,

Injectables,

Pansements.



LABORATOIRES DES AMPHO-VACCINS RONCHESE

21, Boulevard de Riquier, NICE

BULLETIN
DES
SCIENCES PHARMACOLOGIQUES
ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

1941. Tome XLVIII.

Bulletin

DES

Sciences Pharmacologiques

ORGANE SCIENTIFIQUE ET PROFESSIONNEL

ANNEE 1941

TOME XLVIII



PARIS

RÉDACTION : 4, avenue de l'Observatoire

ABONNEMENTS

MASSON et C^e éditeur, 120, Boulevard Saint-Germain (6^e arrondissement)

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		Lucienne BEAUQUESNE. La cire de <i>Tinospora crispa</i> Miers (Menispermacées).	23
Jean RÉGNIER et Suzanne LAMBIN. Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (à suivre)	5	Revue de Chimie organique :	
		Georges PETIT. Les arsines (à suivre).	29
R. PARIS. A propos de la caractérisation du grignon d'olive par le réactif de PASTY	17	Notice biographique :	
		Eugène TASSILLY (1867-1940), par Marcel DELÉPINE.	39
Raoul LECOQ. Action des injections intraveineuses de gluconate de calcium sur la réserve alcaline et la calcémie	21	Bibliographie analytique :	
		1 ^o Livres nouveaux, Thèses	51
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes.	56

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates.

RÉSUMÉ. — Les auteurs recherchent, du point de vue pharmacodynamique, comment agit l'acide camphosulfonique dans ses combinaisons alcaloïdiques, proposées à maintes reprises, en thérapeutique, au cours de ces dernières années.

Dans le présent article, ils apportent leur contribution à l'étude expérimentale des camphosulfonates, et sont amenés, par là, à l'étude biographique de la substance initiale : le camphre.

Ils montrent, tout d'abord, la possibilité d'accorder les conceptions thérapeutiques classiques avec celles de certains pharmacologues qui voient dans le camphre, non pas un excitant, mais un paralysant du cœur. Pour ceci, passant en revue les travaux relatifs à l'action du camphre sur les appareils respiratoire et circulatoire, ils insistent sur le rôle important que jouent, dans cette action, les divers facteurs suivants : 1^o l'état préalable (normal ou artificiellement inhibé) des organes ou des organismes mis en expérience,

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

comme il a été souvent signalé ; 2° les réactions physiologiques secondaires, non apparentes dans les essais poursuivis sur organes isolés ; 3° la grandeur des doses mises en jeu, ce dernier facteur étant particulièrement important.

Puis, après avoir exposé d'autres problèmes, tels que ceux de l'activité des dérivés d'oxydation du camphre et de l'influence de l'isomérisation optique, les auteurs abordent l'étude bibliographique et expérimentale des camphosulfonates.

Leurs recherches ont porté sur l'activité de deux séries de camphosulfonates (α et β) des mêmes bases, et également sur l'activité et la toxicité d'un même camphosulfonate, obtenu soit à partir du camphre droit, soit à partir du camphre racémique. Les essais ont été effectués, d'une part sur le cœur de grenouille in situ, soit à l'état normal, soit après inhibition par le chlorure de potassium, et, d'autre part sur la respiration et la pression artérielle du lapin, soit à l'état normal, soit après traitement par la morphine. Les mesures de toxicité ont été effectuées sur souris.

Depuis quelques années, l'acide camphosulfonique a été proposé à maintes reprises pour salifier certains alcaloïdes (¹). Le but ainsi poursuivi était d'unir les qualités pharmacodynamiques de l'acide en cause aux qualités propres de l'alcaloïde ; il était donc tout différent de celui que nous poursuivions, nous-mêmes, à la même époque, en unissant diverses bases alcaloïdiques à des acides pour la plupart privés d'activité pharmacodynamique propre, mais capables de modifier, dans un sens ou dans l'autre, la rapidité de passage de l'alcaloïde dans la cellule.

Il n'en restait pas moins que l'acide camphosulfonique pouvait agir des deux façons, qu'il était donc intéressant d'étudier les modifications qu'il peut faire subir, d'une part à la « perméation » de l'alcaloïde, d'autre part aux propriétés pharmacodynamiques de cet alcaloïde.

Avant d'aborder ces recherches, il fallait, toutefois, vérifier que les acides camphosulfoniques présentaient bien les propriétés pharmacodynamiques du camphre, et, ceci étant démontré, faire un

1. F. MERCIER. *C. B. Ac. Sc.*, 1930, **191**, p. 224.

F. MERCIER, A. KRILANOVSKY et C. SIGAL. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, p. 90.

F. MERCIER et A. KRILANOVSKY. *C. B. Soc. Biol.*, 1933 **113**, p. 1059.

F. MERCIER, A. KRILANOVSKY et J. ANDARELLI. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 1181.

F. GIRAULT. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1934, (8^e s.), **20**, p. 207.

C. A. GRAU. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1935, **42**, p. 452.

D. FUSCO. *Boll. chim. farm.*, 1935, **74**, p. 585.

S. BERLINGOZZI et R. LENOCI. *Boll. chim. farm.*, 1936, **75**, p. 270.

E. CASERIO. *Boll. chim. farm.*, 1937, **76**, p. 365.

choix entre les divers acides camphosulfoniques, puis savoir à partir de quel camphre, naturel ou synthétique, on devait préparer l'acide choisi. Il fallait, en somme, vérifier l'action et comparer les activités et les toxicités des diverses préparations que pouvait fournir l'industrie. C'est ce que nous avons fait.

Ce travail préliminaire nous a permis, en outre, d'apporter une contribution au problème de l'action des camphosulfonates et, en consultant la bibliographie, d'éclaircir la question, encore si controversée, de la valeur pharmacodynamique du camphre et de ses dérivés.

I. — DONNÉES CONCERNANT L'ACTIVITÉ PHARMACODYNAMIQUE DU CAMPHRE

A. — Les injections de camphre en solution dans l'huile ou dans l'eau (2), ou de substances, en solution aqueuse, dites « camphres solubles » ont pris dans la pratique thérapeutique une telle importance que tout esprit non prévenu ne peut que penser que ce succès thérapeutique s'appuie sur d'indiscutables données pharmacodynamiques. Contrairement à cette attente et malgré le grand nombre de travaux effectués sur la question, il règne encore, dans le domaine expérimental, des incertitudes telles que T. SOLLMANN (*A Manual of Pharmacology*) a pu écrire, en 1932 : « Les effets du camphre sur l'organisme sont peu sûrs... très inconstants... et le mécanisme de l'action n'est pas encore expliqué de façon satisfaisante », que W. LIPSCHITZ, en 1930, a pu qualifier l'action « stimulante du camphre » admise par tous les thérapeutes, d'action « énigmatique », et qu'enfin, un autre pharmacologue, E. HENDRYCH, en 1936, n'a pas hésité à dire que l'application clinique du camphre dans les cas de faiblesse aiguë du cœur devait être considérée comme une « faute professionnelle médicale ». C'est qu'en effet, un certain nombre d'expérimentateurs se trouvent d'accord, comme nous le verrons plus loin, pour classer le camphre non pas dans les tonicardiaques,

2. Le camphre est soluble dans l'eau à une concentration voisine de 1 p. 1.000. Cette solution, ainsi que celle obtenue avec le liquide de RINGER, ont été souvent utilisées, non seulement au laboratoire, mais encore en clinique.

Le sérum camphré de Leo (*Deutsche med. Woch.*, 1913, n° 12 et 13) est préparé de la façon suivante : camphre 2 gr., 50, sérum physiologique 1.000 cm³. Mettre dans un bocal pendant quinze jours environ, agiter de temps en temps, filtrer sur papier, neutraliser, stériliser.

Le « camphogène » est une solution de camphre à 2 % dans une solution aqueuse renfermant 15 % de salicylate de sodium et 25 % d'acétyldiéthylamide. La solution de « camphre de Höchst » est obtenue par dissolution du camphre dans la diéthylène (éther diéthylique de la glycérine).

ou tout au moins dans les analeptiques, mais bien dans les paralytants du cœur, et que d'autres considèrent cette substance non pas comme un stimulant général, mais, au contraire, comme un narcotique général produisant sur l'organisme toutes sortes de paralysies et d'inhibitions. Et, pourtant, en regard de ces opinions des chercheurs de laboratoire, l'opinion des praticiens est formelle. Ainsi, J. Mouzon (*La Presse médicale*, 1928, 36, p. 676) a écrit : « Si, malgré ses inconvénients, l'huile camphrée est restée un remède aussi populaire, tant dans le monde médical que près du public, ce n'est pas assurément par simple routine, mais parce que l'action stimulante du camphre est un fait incontestable et qu'on se ferait un scrupule de ne pas y recourir dans toutes les circonstances où apparaît l'imminence du collapsus cardiaque ». Comment donc concilier des opinions paraissant aussi opposées ?

Quand on lit attentivement les travaux parus sur la question, il semble qu'on puisse mettre d'accord les uns et les autres. Il apparaît qu'il est possible, à la lumière d'expériences à première vue si complexes, d'une part d'expliquer l'opinion de certains pharmacologues, d'autre part, de comprendre la production par le camphre d'une action favorable sur les appareils cardio-vasculaires et respiratoires, pourvu, toutefois que l'on tienne compte des conditions suivantes, les unes concernant l'organisme en cause, l'autre concernant le médicament ⁽³⁾.

a) Mettre en jeu des doses qui ne soient pas trop fortes. Ces doses déjà trop fortes pouvant paraître, pour tout esprit non prévenu, des doses faibles.

b) Se mettre au laboratoire dans les mêmes conditions qu'en clinique, c'est-à-dire travailler sur des organismes dont les systèmes cardiaque et respiratoire soient mis, artificiellement, en état de déficience fonctionnelle, sans, toutefois, que cette déficience soit trop prononcée ou due à des lésions anatomiques.

c) Considérer l'action du camphre, moins sur chaque organe pris isolément (notamment le cœur) que sur l'organisme entier, en tenant compte non seulement des influences directes mais encore des actions secondaires, indirectes.

Pour mettre en évidence ces divers points nous allons exposer les données bibliographiques les plus importantes.

Pour tous les travaux antérieurs à 1923, nous nous sommes appuyés sur l'article de R. GOTTLIEB du traité de A. HEFFTER (*Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 1923, I, p. 1147).

3. D'autres conditions, concernant l'administration et probablement l'élimination du médicament, existent encore. Nous y reviendrons plus tard.

B. — ACTION DU CAMPHRE SUR LE CŒUR NORMAL.

1° *Recherches sur le cœur d'animaux, normaux, à sang froid.*

a) Les premières recherches ont été faites par O. HEUBNER, en 1870 (*Arch. der Heilkunde*, **41**, p. 334). Cet auteur établit que l'injection de 1 à 10 milligr. de camphre (sous forme d'eau de camphre), dans la veine abdominale d'une grenouille, produisait, en même temps, un ralentissement des pulsations, et un renforcement de la contraction ventriculaire. Par contre, l'administration de doses plus faibles (0 milligr., 15 à 0 milligr., 25), produisait plutôt une accélération des pulsations.

Dans une autre série d'essais, O. HEUBNER, travaillant sur des cœurs de grenouille isolés, perfusés par la veine cave, appliqua à cette perfusion, alternativement, le sérum de lapin pur et ce même sérum additionné de camphre dans la proportion de 1 pour 1.500. Il constata, dans ce dernier cas, un ralentissement considérable des pulsations, avec diastoles prolongées et systoles renforcées, en même temps qu'un accroissement de l'amplitude des battements, de telle sorte qu'il se produisait, finalement, à son avis, une augmentation du volume du liquide propulsé par minute (volume/minute), c'est-à-dire une amélioration du rendement du cœur.

Les auteurs suivants confirmèrent les données apportées par HEUBNER, notamment PELLACANI (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883, **47**, p. 369), qui appliquait l'huile camphrée (0 gr.,01 à 0 gr.,03) sur le cœur isolé de grenouille et UMPFENBACH (*Inaug. Diss.*, Halle, 1881).

Quant à MAKI (*Inaug. Diss.*, Strasbourg, 1884), qui utilisait, lui aussi, le cœur isolé de grenouille et à LIPPENS (*Ann. Soc. Sc. méd., Bruxelles*, 1907, **16**, p. 275) qui mettait en expérience le cœur de tortue, ils notèrent, après application du camphre, non seulement une augmentation du volume des pulsations mais, au moins, dans une première phase (LIPPENS), le maintien, ou même (MAKI) l'accélération du rythme. Ainsi, l'action favorable du camphre sur le cœur devenait incontestable.

Malheureusement ces premiers résultats étaient passibles d'assez fortes critiques. On pouvait, par exemple, objecter à HEUBNER la durée trop prolongée de ses expériences. Par ailleurs, ces résultats commençaient à se trouver, dès cette époque, en contradiction avec les données fournies par d'autres expérimentateurs.

En effet, ALEXANDER-LEWIN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890, **27**, p. 226), qui avait travaillé dans les mêmes conditions que MAKI,

n'avait vu, sous l'action du camphre, qu'une réduction du volume des pulsations et qu'un ralentissement du rythme, c'est-à-dire une action nettement défavorable. Il en était ou fut de même d'un bon nombre de pharmacologues : BOCAROV (*Russkrij. Wrutsch*, 1904, p. 36-39), HAEMALAINEN (*Skand. Arch. f. Physiol.*, 1908, **24**, p. 64), LANGAARD et MAAS (*Therapeut. Monatshefte*, 1907, **24**, p. 573), PLANT (*J. Pharmacol. and exper. Ther.*, 1914, **5**, p. 513-571), LEYDEN et v. DEN VELDEN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, **80**, p. 27). Et, pourtant, ce dernier auteur, v. DEN VELDEN (*Zbl. f. Gefaesskrank.*, 1916, **8**), avait signalé, en clinique, dans le cas de certaines arythmies, un net pouvoir régulateur du camphre. B. V. CHRISTENSEN et H. J. LYNCH (*J. of amer. pharmac. Assoc.*, 1937, **26**, p. 786), étudiant l'action du camphre droit et du camphre racémique sur le cœur de grenouille *in situ* par instillation de solutions à 1 p. 1.000, constatèrent une diminution de la fréquence, mais une augmentation, passagère, d'amplitude.

Plus près de nous, d'autres auteurs travaillant, eux aussi, sur cœurs normaux, ne purent signaler, tout au moins dans un premier temps, d'action favorable du camphre : JUNKMANN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **96**, p. 63 et 1924, **105**, p. 169), JUNKMANN et STARKENSTEIN (*Klin. Woch.*, 1936, n° 5, p. 169) virent se produire un affaiblissement, ou même un arrêt diastolique du cœur de grenouille, sous l'influence des solutions concentrées de camphre (0 gr.,05-0 gr.,10 %), mais constatèrent les premiers, par remplacement de la solution camphrée par une solution nutritive ordinaire, non seulement un retour au fonctionnement normal, mais même une amélioration de ce fonctionnement. H. HANDOVSKY (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **99**, p. 117), par une technique spéciale de perfusion du cœur de grenouille (*Pflüger's Arch.*, 1923, **198**, p. 56) maintenant la pression sanguine, initiale, veineuse et la pression, finale, artérielle, à 2 cm., a constaté que les concentrations faibles de camphre (jusqu'à 1 p. 125.000) produisent presque toujours une baisse de l'activité du cœur qui est, cependant, réversible en présence du toxique. L'emploi de solutions plus fortes, jusqu'à 1 p. 3.000 produit par contre des lésions irréversibles. D'autre part, l'auteur constate par lavage du cœur traité préalablement par le camphre à 1/4000 et au-dessous, l'amélioration du fonctionnement qu'avaient déjà vu les auteurs précédents.

Par ailleurs, W. STROSS (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1922, **95**, p. 304), reprenant la constatation déjà faite par HARNACK et WITKOWSKI (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1876, **5**, p. 427) que les grenouilles peuvent être complètement paralysées par le camphre, constatant un effet paralysant sur la musculature lisse de nombreux orga-

nes et un effet paralysant sur le vague du cœur de grenouille, considère le camphre non plus comme un excitant mais comme un spasmolytique.

Avec de telles expériences, nous nous trouvions donc en pleine contradiction. Pourtant des phénomènes secondaires, nettement favorables, commençaient à être signalés (JUNKMANN et STARKENSTEIN) après éloignement du cœur. Déjà, du reste, les auteurs commençaient à tenir compte des doses. Mais ce furent surtout les auteurs suivants qui montrèrent le comportement différent du camphre selon les concentrations utilisées.

b) SCHWALB (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912, **70**, p. 71), dans une série d'essais comparatifs, exposa des cœurs de grenouille à l'action de quantités précises mais variables de vapeurs de différentes substances de la série des terpènes. Dès la concentration, pourtant faible, de 0 milligr.,5 de camphre pour un litre d'air, il obtint une diminution de l'amplitude des contractions, et un ralentissement de la fréquence des battements. Ayant d'autre part, constaté, avec d'autres corps de la série, et, parmi eux la camphène, de toxicité plus faible que le camphre, l'apparition d'actions bien plus favorables, SCHWALB eut l'idée d'utiliser des concentrations extrêmement faibles de ce dernier corps. Il traita donc des cœurs de grenouille isolés par un liquide nutritif additionné de très petites doses de camphre (1 p. 40.000 à 1 p. 16.000). Il obtint ainsi un accroissement du rendement du cœur.

Mais ce fut JOACHIMOGLU (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, **80**, p. 259) qui, le premier, démontra, de façon indiscutable, l'importance des doses de camphre mises en jeu. Il travaillait sur le cœur isolé de grenouille, suspendu et perfusé selon la technique de STRAUB, et étudiait comparativement l'action des trois camphres isomères. Utilisant des solutions en liquide de RINGER à 1 p. 4.000, il constata une augmentation de l'amplitude des contractions, coïncidant, du reste, toujours, avec une diminution de fréquence. Pourtant, malgré l'apparition de ce dernier phénomène, l'auteur admit pour l'action totale un effet favorable. Par contre, pour les concentrations nettement inférieures à 1 p. 4.000, il ne constata plus d'action notable, et pour les concentrations nettement supérieures il constata, en même temps que la diminution de fréquence des pulsations, une diminution de l'amplitude des contractions, c'est-à-dire une action indiscutablement défavorable.

L'auteur étudia alors, plus particulièrement, l'action des doses fortes de camphre : avec la concentration de 1 p. 1.250, il vit le ventricule s'arrêter en une à deux minutes et les oreillettes continuer à battre ; avec la solution de RINGER saturée de camphre, à la concen-

tration de 1 p. 666, il constata qu'en vingt à trente secondes, le cœur s'arrête tout entier.

L'ensemble des résultats mis en évidence par JOACHIMOGLU ne saurait donc justifier, sans autre considération, l'application thérapeutique du camphre. En effet, dans ces recherches, le camphre apparaît bien plutôt encore comme un paralysant du cœur que comme un excitant. Cependant l'auteur, qui, notons-le, utilisait une solution aqueuse, a montré qu'il existe une zone de concentration, certes très limitée, mais d'action assez régulièrement favorable.

Par ailleurs, les recherches de JOACHIMOGLU eurent le mérite d'analyser le mécanisme de l'action du camphre. Tout d'abord l'auteur montra que les inhibitions modérées, produites sous l'influence de concentrations assez peu fortes, ne sont pas définitives. En effet, au bout d'un certain temps n'excédant pas deux ou trois heures, les cœurs, ainsi traités, recommencent à battre à un rythme fortement ralenti mais parfois même avec plus de vigueur. De tels phénomènes de réversibilité spontanée qui avaient été vus déjà par HEUBNER (*Arch. d. Heilk.*, 1870, **11**, p. 334) furent revus depuis par HANDOVSKY (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **99**, p. 117), par KATAGI (*Mitt. Pharm. Inst. Univ. Okoyama*, 1925) et par M. A. F. SHERIF (*J. Pharmacol. and exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 1). Ils sont à rapprocher, sans être assimilés, de ceux constatés par JUNKMANN et à sa suite également par HANDOVSKY (réversibilité par lavage).

Par ailleurs, JOACHIMOGLU, travaillant sur des animaux ayant reçu préalablement de l'atropine, constata que cet alcaloïde n'exerce aucune influence sur l'arrêt du cœur produit par les doses fortes de camphre. L'arrêt cardiaque n'est donc pas dû à l'excitation du pneumogastrique.

Il vit, également, que des stimulations artificielles (excitations électriques), appliquées au ventricule bloqué par le camphre, demeurent efficaces. L'arrêt cardiaque n'est donc pas dû à l'abolition de la contractilité musculaire (4).

L'auteur fut ainsi conduit à admettre que l'action du camphre, à dose forte, portait sur l'excitation automatique normale, prenant naissance, pour la grenouille, dans le sinus veineux, soit que cette excitation, sous l'influence du toxique, n'apparaisse plus, soit que sa transmission au ventricule soit inhibée. Sans insister outre mesure sur ce point de pure physiologie, disons que ce furent FROELICH et

4. H. BUSQUET (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 869) a montré, sur l'intestin isolé, en accord avec les constatations de JOACHIMOGLU que le camphre arrête le rythme intestinal, tout en laissant la musculature excitable par un courant faradique. Il y aurait donc, seulement, sous l'influence du camphre, inhibition d'action du stimulus périodique qui entretient la rythmicité.

PICK (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1919, **84**, p. 250) qui apportèrent, sur le mécanisme de l'action des doses fortes de camphre, les premiers résultats probants. Travaillant, en particulier, sur des cœurs ayant subi une ligature du sillon auriculo-ventriculaire, ils montrèrent que ce n'était pas la capacité de fonctionnement automatique du ventricule qui était abolie, mais bien plutôt la transmission des oreillettes au ventricule.

Signalons, enfin, que M. A. F. SHERIF (*J. Pharmacol. and exp. Ther.*, 1936, **56**, p. 1) établit le rapport existant entre la concentration du camphre, et l'action exercée sur le cœur de crapaud soit entier, soit présenté sous forme de lambeaux ventriculaires, et montra qu'il est possible, en laissant s'épuiser l'action du camphre, de recommencer avec de bons résultats des essais successifs sur un même cœur.

c) Il nous faut, maintenant, citer un auteur français qui eut le mérite d'avoir, grâce à la précision de sa technique, mis en évidence des phénomènes particulièrement nets de réactivation cardiaque sous l'influence de doses très faibles de camphre.

L. BOUISSET (*J. Physiol. et Path. gén.*, 1926, **24**, p. 254) utilisant le « sérum camphré » de LEO (voir note 2) et travaillant sur des cœurs de Batraciens (*Bufo vulgaris* et *Rana esculenta*) maintenus *in situ*, constata la production de phénomènes favorables particulièrement nets. Injectant une dose très faible de camphre (1/10 de milligr.) il remarqua immédiatement une « invigoration » considérable, traduite par une meilleure décontraction, un accroissement d'amplitude des battements atteignant son maximum cinq minutes après l'injection et ne revenant à l'état initial qu'après quarante minutes. Il vit cependant, que le rythme était légèrement ralenti (25 pulsations au lieu de 32), et constata, phénomène signalé pour la première fois, que c'était la systole qui se trouvait prolongée (de plus d'un tiers) sans que la durée de la diastole fût sensiblement modifiée.

2° Recherches sur le cœur d'animaux, normaux, à sang chaud.

a) Les auteurs travaillèrent tout d'abord sur des cœurs de chats et de lapins.

WINTERBERG (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1903, **94**, p. 455) perfusant, selon la méthode de LANGENDORFF, des cœurs isolés, ne décéla aucune action favorable du camphre. SELIGMANN (*Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1905, **52**, p. 333) reprit ces expériences en améliorant la constance de la perfusion. Il utilisait, dans ce but, le dispositif expérimental de GOTTLIEB et MAGNUS (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1903, **51**, p. 30). Il parvint alors à obtenir quelques résultats favorables.

C'est ainsi que, dans 5 expériences sur 21, il constata un accroissement net de l'amplitude des contractions avec parfois, en même temps, une augmentation de la fréquence et une régularisation du rythme des pulsations. Il nota en outre quelques faits qui s'avérèrent importants. Il vit, en particulier, que c'étaient les cœurs à fonctionnement irrégulier, qui se montraient le plus souvent influencés favorablement par le camphre.

VAN EGMOND (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1920, **180**, p. 149) travaillant sur des cœurs de lapin en survie, dans des conditions de perfusion et de température constantes, observa, sous l'influence de solutions extrêmement diluées de camphre (1 p. 35 millions), dans la moitié de ses essais, un renforcement des contractions du ventricule, et, en même temps, mais dans un seul cas, une augmentation considérable de la fréquence.

Par contre, NAKAZAWA (*Tohoku Journ. of exper. Med.*, 1923, **4**, p. 373, d'après R. DUESBERG, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **158**, p. 314) travaillant sur des cœurs d'animaux à sang chaud, conclut de ses essais que le camphre produit une paralysie du muscle cardiaque et des appareils transmettant l'excitation. HEATHCOTE (*J. of Pharmacol. and exp. Ther.*, 1923, **21**, p. 177), conclut d'essais effectués sur lapins, que par administration du camphre on observe, toujours, une diminution de l'amplitude et une réduction de la fréquence.

TETERIN (*J. f. exp. Biol. u. Med.*, 1930, **13**, n° 39) observa un accroissement de l'amplitude des contractions, avec stimulation de la tonicité, en même temps qu'un ralentissement du rythme.

K. TAMURA et G. KIHORA (*Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935, **52**, p. 326) injectant à des lapins uréthanisés, dont le cœur était préparé *in situ*, des doses de camphre de plus en plus fortes (depuis, par kilogramme, 0 cm³, 2 d'une solution d'huile camphrée à 10 % jusqu'à 0 cm³, 5 d'une solution à 25 %) constatèrent toujours un effet dépresseur, alors qu'un effet stimulant secondaire ne se constatait que dans certains cas et seulement après une période de latence. Ces phénomènes, retrouvés sur la grenouille (cœurs *in situ*, ou cœurs isolés) suggérèrent aux auteurs, comme nous le verrons plus loin, l'idée que pour devenir un stimulant cardiaque le camphre devait subir une transformation.

B. V. CHRISTENSEN et H. J. LYNCH (*J. of amer. pharm. Assoc.*, 1937, **26**, p. 786) travaillant sur le cœur de lapin perfusé, selon la technique de GUNN (*J. of Physiol.*, 1913, **46**, p. 506) avec des solutions de camphre droit, et de camphre racémique à concentrations variables (1 p. 1.000 à 1 p. 10.000) constatèrent un accroissement puis une chute de la fréquence, avec une diminution nette d'amplitude.

b) Là encore, dans le domaine des animaux normaux à sang chaud, il était réservé au physiologiste français L. BOUISSET (*J. Physiol. et Path. gén.*, 1926, **24**, p. 255) de constater, grâce aux précautions prises, l'action favorable des doses faibles. Cet auteur travaillant sur des cœurs, en perfusion, de chat ou de lapin et utilisant le dispositif à température constante de PACHON (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, **67**, p. 599) constata, d'une part, pour les doses faibles (0 gr.,00001 et 0 gr.,0001 par centimètre cube de liquide de RINGER), une action favorable sur le tonus ventriculaire, marquée, généralement, par une augmentation de l'amplitude des battements et une légère diminution de fréquence, et, d'autre part, pour les doses fortes (0 gr.,001 par centimètre cube) une action défavorable marquée par une diminution de l'amplitude des battements avec, finalement, un arrêt des contractions ventriculaires.

L'auteur constata, en outre, que le camphre, à petites doses, produit de très nombreuses oscillations rythmiques de la tonicité ventriculaire, du type de celles que BUSQUET et TIFFENEAU (*J. Physiol. et Path. gén.*, 1917, **17**, p. 5) décrivent sur le cœur normal en perfusion. Comme, par ailleurs, l'auteur avait constaté sur le muscle strié de Batracien, sous l'influence du camphre, l'exaltation du tonus musculaire, il en conclut que l'on doit ranger le camphre parmi les substances agissant directement sur le muscle du cœur, c'est-à-dire parmi les tonicardiaques.

c) Pour terminer, citons, enfin, les recherches de A. FROELICH et POLLAK (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1920, **86**, p. 104) qui furent effectuées non plus sur des cœurs de lapins ou de chats, mais sur des cœurs de rats, en survie. Fait intéressant, sur ces derniers organes, particulièrement résistants aux doses fortes de camphre, les auteurs obtinrent, plus facilement, des actions favorables. Ils obtinrent notamment, et ceci dans des conditions très variées, un renforcement des contractions et une accélération du rythme. De même, SIEGEL (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, **110**, p. 364) obtint de bons résultats, sur des cœurs de cobaye, perfusés par une solution de LOCKE camphrée, à la concentration de $0,3 \times 10^{-6}$.

3° Discussion des essais effectués sur cœurs d'animaux normaux.

De la considération de toutes ces expériences, effectuées tant sur animaux à sang chaud, que sur animaux à sang froid, il faut bien conclure que l'action favorable du camphre sur le cœur, normal, reste encore en discussion. Pourtant si bon nombre d'auteurs la nient, elle a été constatée non seulement par les tout premiers auteurs, comme HEUBNER, mais également par SCHWALB, JOACHIMOGLU,

BOUISSET, SELIGMANN, VAN EGMOND, FROELICH et POLLAK. Les oppositions relevées entre les résultats obtenus par ces auteurs et ceux que présentent leurs contradicteurs, peuvent être attribuées, semble-t-il, à plusieurs raisons.

α) On peut tout d'abord mettre en cause la difficulté des essais. C'est ainsi que, pour les cœurs isolés, en survie, il arrive facilement qu'une lésion due à la préparation elle-même, qu'une perfusion irrégulière, ou tout autre modification expérimentale, vienne troubler les résultats.

β) Il faut ensuite faire intervenir les sensibilités différentes des divers animaux au camphre. En particulier, le rat subit nettement moins l'action toxique du camphre que le chat et le lapin, animaux sur lesquels la majeure partie des expériences a été faite. Nous verrons plus loin que les animaux à sang froid sont plus résistants au camphre que les animaux à sang chaud et que l'action de cette substance à dose toxique peut même se traduire par des phénomènes différents : pour la grenouille, paralysie, pour les animaux à sang chaud, convulsions.

γ) Il faut, surtout, pour constater une action favorable du camphre, s'éloigner des concentrations fortes nettement paralysantes et chercher les zones de concentrations faibles, parfois assez étroites, où le camphre commence à agir sans que son action soit trop forte. Les taux de ces concentrations favorables varient fortement selon les auteurs et paraissent dépendre non seulement du type physiologique de l'expérience (cœur complètement isolé, ou cœur *in situ*), de l'animal utilisé, mais également du solvant choisi⁽⁵⁾. Les concentrations favorables sont : pour JOACHIMOGLU, voisines de 1 p. 4.000 (cœur isolé de grenouille, solution en liquide de RINGER), pour BOUISSET, comprises entre 1 p. 100.000 et 1 p. 10.000 (cœur isolé de chat ou de lapin, solution en liquide de RINGER), pour SCHWALB comprises entre 1 p. 40.000 et 1 p. 16.000 (cœur isolé de grenouille, solution dans un liquide physiologique), et même, pour VAN EGMOND, de l'ordre de 1 p. 35.000.000 (cœur isolé de lapin, solution dans un liquide physiologique). On voit qu'il faut parfois descendre à des concentrations très faibles, généralement non utilisées, pour trouver enfin l'action cherchée.

Si, donc, l'on renonce systématiquement à ces essais ou si, comme il est habituel, on admet comme prépondérante l'action des doses

5. K. A. SCHMELEW (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **158**, p. 65) a constaté que l'action déprimante du camphre, à hautes concentrations, se manifeste dans toutes les zones de pH, mais augmente, cependant, avec l'augmentation de l'acidité. Parallèlement, il a constaté que le rétablissement du cœur est très faible en zone acide et plus facile en zone alcaline.

fortes ou moyennes, il paraît évident qu'il faut conclure, comme l'ont fait un certain nombre d'auteurs, que le camphre est, pharmacodynamiquement, un paralysant cardiaque.

2) Enfin, travailler, comme il a été fait, dans les expériences précédemment examinées, sur des cœurs normaux et chercher à produire une amélioration du travail cardiaque normal, reste une opération toujours difficile et peut-être même impossible, en ce sens qu'il est bien probable que la nature a réalisé d'emblée, tout au moins si l'on considère une assez longue période de temps, les conditions les meilleures du rendement de l'organe. En effet, même dans les cas qui semblent être les plus favorables parmi ceux que nous avons signalés, si l'auteur constate que l'une des composantes de l'action cardiaque, par exemple l'amplitude des pulsations, est améliorée, il apparaît presque toujours en même temps, sans doute par compensation, un ralentissement du rythme.

Il était donc nécessaire d'utiliser, pour la mise en évidence des propriétés favorables du camphre, des cœurs, sinon complètement arrêtés, tout au moins suffisamment fatigués pour qu'une amélioration éventuelle du rendement ne soit plus douteuse. Remarquons qu'une constatation de SELIGMANN, déjà rapportée plus haut, cadre avec cette conception.

Ce sont les résultats obtenus avec le camphre, sur des cœurs artificiellement inhibés avec des toxiques ou troublés par des moyens physiques, que nous allons maintenant exposer. Il va sans dire que de tels essais s'accordent bien mieux avec l'application clinique effectuée sur sujets malades que les essais que nous avons déjà examinés.

(A suivre.)

Jean RÉGNIER,
Maître de conférences

à la Faculté de Pharmacie de Paris.

SUZANNE LAMBIN,
Docteur ès Sciences,

Assistant à la Faculté de Pharmacie

A propos de la caractérisation du grignon d'olive par le réactif de Pabst (1).

Lors d'analyses micrographiques, il est toujours intéressant d'envisager, à côté des caractères morphologiques, des caractères chimiques (solubilisation, précipitation, coloration), ces procédés venant se compléter et se contrôler mutuellement. Pour l'examen des poudres

1. Note présentée à la Société de Pharmacie de Paris, le 8 janvier 1941.

végétales en particulier, un certain nombre de réactions ont déjà été proposées ; au fur et à mesure des progrès de la chimie analytique, surtout dans le domaine des microréactions [4] et grâce à l'emploi de nouvelles substances organiques, il est vraisemblable que des applications intéressantes pourront être faites dans l'étude histologique des végétaux. Parmi les procédés fréquemment utilisés, nous citerons la localisation des alcaloïdes et de certains hétérosides [2], la coloration rouge des cellules à anthraquinone par les vapeurs d'ammoniaque [3], les zones de diffusion jaunes des fragments de curcuma montés dans une goutte de bromoforme [4], etc. Si ces réactions sont utiles, encore faut-il qu'elles soient spécifiques et de réalisation facile ; de plus, il faut se méfier des procédés empiriques et essayer de déterminer à quel principe immédiat ou à quel groupement fonctionnel est due la réaction de coloration ou de précipitation.

C'est ce qui nous a amené à essayer de déterminer le mode d'action de la solution de diméthylparaphénylènediamine proposée par PABST [5] en 1890 pour rechercher le grignon d'olive dans les poudres commerciales de poivre. En réalité, il s'agissait d'une nouvelle application du procédé de WURSTER [8] servant à caractériser la pâte de bois dans les papiers. Cet auteur avait mis en évidence l'action oxydante (avec formation de matières colorantes) de la pâte de bois sur certaines substances : aniline, acide sulfanilique, phénylènediamines, etc., et proposé, en particulier, un papier à la diméthylparaphénylènediamine pour caractériser, et même doser colorimétriquement, la pâte de bois existant dans certains papiers. PABST, se basant sur la coloration rouge que produit à chaud cette amine au contact des cellules scléreuses du grignon d'olive, en avait fait un réactif pour la recherche de cet élément dans certaines poudres de poivre falsifiées.

Ce réactif de PABST s'obtient soit par dissolution de quelques cristaux du produit commercial dans l'eau distillée, soit à partir de la diméthylaniline (après diazotation et réduction). Pour rechercher le grignon d'olive, on chauffe dans un tube à essai ou une capsule en porcelaine la poudre suspecte avec quelques centimètres cubes de réactif ; les éléments scléreux du grignon se colorent en rouge violacé. Même en présence de bisulfite, cette solution se conserve mal, elle brunit très rapidement ; il faut noter d'ailleurs qu'un excès de bisulfite diminue la sensibilité du réactif. On peut également, comme nous avons essayé de le faire, retarder l'altération par addition de poudre de zinc ou d'huile de vaseline.

C'est d'ailleurs cette facilité d'oxydation qui nuit, non seulement à la conservation, mais aussi à la spécificité de la coloration obtenue. Ainsi, les tissus riches en oxydases, certaines substances chimiques (en particulier des aldéhydes aromatiques : vanilline, pipéronal,

aldéhydes anisique, benzoïque, etc.), donnent des colorations variant du jaune orangé au rouge violacé.

D'autre part, si le réactif de PABST ne donne aucune coloration avec le poivre pur, ni avec le corozo, par contre il colore en rose certains éléments sclérifiés, tels que coque d'amande, cellules pierreuses de la poire, etc. Ces constatations, ajoutées au fait que le grignon d'olive montre une certaine affinité pour le sulfate d'aniline, le vert d'iode, la fuchsine ammoniacale, nous ont conduit à penser que le réactif de PABST était tout simplement un colorant des éléments lignifiés et à essayer d'autres substances colorantes du même groupe. Après quelques essais, notre choix s'est fixé sur le phloroglucinol chlorhydrique, qui a été employé de la façon suivante : la poudre à examiner est additionnée de II à III gouttes d'une solution alcoolique de phloroglucinol à 1 %, puis de I goutte d'acide chlorhydrique ; on examine tel quel au microscope, avec ou sans addition de glycérol. Dans le cas du grignon d'olive, à froid et en quelques secondes, les cellules scléreuses apparaissent colorées en *rose vif*, tandis que les éléments du poivre et du corozo restent incolores ; avec la coque d'amande, mais plus tardivement, on peut observer une légère coloration rose.

Enfin, pour confirmer notre hypothèse que les réactions obtenues avec la diméthylparaphénylènediamine ou le phloroglucinol en milieu chlorhydrique étaient bien dues à la présence de lignine, il a été procédé à la détermination, sur quelques poudres végétales (poivre, grignon, etc.), de l'indice de méthoxyle. En effet, si les lignines obtenues à partir de végétaux différents et par divers procédés ne sont pas de composition absolument identique, on commence néanmoins à connaître la structure de la lignine, qui est considérée aujourd'hui comme un produit de condensation, soit d'aldéhyde coniférylique, soit de groupes vanilliques ou pipéronyliques ; l'un des caractères les mieux établis est la richesse en groupements méthoxyle $-O.CH_3$, qui, selon FRIEDRICH et DIWALD [6], est d'environ 15 %. La détermination de cet indice (nombre de milligrammes de $O.CH_3$ pour 1 gr. de produit) a été faite par micro-ZEISEL sur des prises d'essais d'environ 10 milligr. de poudre, suivant la technique indiquée en 1937 par GONNARD [7] à propos des gommés et gommés-résines. Les résultats suivants ont été obtenus : grignon d'olive, 89 à 91 ; coque d'amande, 67 à 70 ; poivre noir, 29 à 30 ; poivre blanc, 4 à 8 ; corozo, 4.

Ce sont donc bien les poudres qui se colorent par le réactif de PABST ou le phloroglucinol qui accusent une plus forte teneur en lignine ; — le poivre noir présente un indice assez faible, dû à la présence de quelques éléments sclérifiés (épicarpe, endocarpe), et si ces derniers ne se colorent pas par les réactifs de la lignine, c'est

vraisemblablement parce qu'elles sont imprégnées d'une résine noirâtre. — A noter l'indice beaucoup plus faible du poivre blanc, moins riche en éléments lignifiés, et l'indice presque nul du corozo, qui provient d'un albumen corné (mannanes et galactanes).

En résumé, le procédé de PABST à la diméthylparaphénylènediamine pour la caractérisation du grignon d'olive est peu spécifique, la coloration rose obtenue à chaud étant due à la présence de lignine, on peut obtenir cette même coloration avec d'autres éléments sclérifiés (cellules pierreuses de la poire, coque d'amande, etc.) ; le grignon d'olive est d'ailleurs colorable par les réactifs généraux de la lignine (vert d'iode, sulfate d'aniline, etc.) et possède un indice de méthoxyle élevé. C'est pourquoi il paraît plus avantageux de remplacer la solution de PABST par le phloroglucinol en milieu chlorhydrique, réactif plus simple et de meilleure conservation, qui donne à froid, au contact des éléments lignifiés, une belle coloration rose.

R. PARIS.

(Laboratoire de Micrographie de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DELABY (R.) et GAUTIER (J.-A.). Analyse qualitative minérale à l'aide des stilli-réactions. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1940.
- [2] GORIS (A.). Localisation et rôle des alcaloïdes et des glucosides chez les végétaux. *Thèse Agr. Pharm.*, Paris, 1914.
- [3] SOUÈGES (R.). Emploi des réactifs gazeux pour la caractérisation des principes actifs dans les drogues. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1911, **18**, p. 526-529.
- [4] SOUÈGES (R.). Identification, au microscope, de petites quantités de poudre de curcuma dans la poudre de rhubarbe. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, p. 511-513.
- [5] PABST (A.). Recherche des grignons d'olives dans le poivre. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1890, (5^e s.), **22**, p. 645-647.
- [6] FRIEDRICH (A.) et DIWALD (J.). Zur Kenntnis des Lignins. *Monatsh. f. Chemie*, 1925, **46**, p. 31-46.
- [7] GONNARD (P.). L'indice de méthoxyle (Application aux résines, haumes, gommes et gommes-résines). *Th. Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1937 et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1937, **44**, p. 545-551.
- [8] WURSTER (C.). Die Activirung des Sauerstoffes im Papierblatte. *Ber. d. d. chem. Ges.*, 1886, **49**, p. 3217-3218.

Action des injections intraveineuses de gluconate de calcium sur la réserve alcaline et la calcémie (*).

On conseille, pendant les trois jours qui précèdent l'acte opératoire, d'administrer au patient du gluconate de calcium par voie intraveineuse en solution sursaturée à 10 %, à la dose quotidienne de 10 cm³, en raison de ses propriétés antihémorragique, anticlasique et antitoxique. Alors que l'action antihémorragique de ce corps paraît attribuable au renforcement du calcium sanguin, les actions anticlasique et antitoxique restent inexplicables. Nous avons pensé qu'elles pouvaient être liées à un redressement de la réserve alcaline, l'acidose jouant un rôle important dans l'apparition de certaines manifestations anaphylactiques ainsi que dans la production de graves accidents post-opératoires. Comme nous l'avons montré avec M. LARGET, J.-P. LAMARE et A. MEUNIER, ces accidents semblent, en effet, dus à la formation en milieu acidotique d'amines toxiques, aux dépens de polypeptides sanguins élevés provenant de la destruction incomplète des protides tissulaires libérés au cours de l'intervention (1).

Etant donné sa constitution chimique, nous avons pensé que le gluconate de calcium est comburé dans l'organisme au même titre que le glucose sanguin, mais avec cette différence qu'il libère alors de l'hydroxyde de calcium naissant capable de lutter contre la production ou l'aggravation d'un état acidotique. Un début de preuve de ce fait nous fut apporté par une malade, sur laquelle notre ami J. Courtois se proposait de faire une opération césarienne et dont la réserve alcaline à 40,0 fut élevée à 48,7 en quarante-huit heures, avec une seule injection de 10 cm³ de solution de gluconate de calcium par jour. En vue de fonder plus solidement notre opinion, nous avons procédé aux essais suivants :

Le lapin, dont la réserve alcaline est naturellement basse, fut pris comme animal d'expérience. Il présente en outre l'avantage, grâce à la veine marginale de ses oreilles, de se prêter aisément aux injections intraveineuses. Et par ailleurs, des ponctions intracardiaques même répétées permettent des prises suffisantes pour les dosages, quand l'animal est choisi dans un bon état physique et d'un poids de 2 à 3 Kg.

Après une première ponction intracardiaque, pratiquée sur le sujet à jeun, nous injectons 10 cm³ d'une solution de gluconate de

(*) Note présentée à l'Académie des Sciences, le 17 février 1941.

1. C. R. Soc. Biol., 1937, 124, p. 232-235.

calcium pur à 10 % [au pH 6,4] ⁽²⁾. Ultérieurement, de nouvelles prises de sang étaient effectuées quatre à huit heures après, puis le lendemain à jeun et quelquefois quarante-huit ou soixante-douze heures après. Le dosage de la réserve alcaline était chaque fois pratiqué sur le plasma sanguin, selon la technique de D. D. VAN SLYKE ⁽³⁾, et exprimé en centimètres cubes de CO₂ pour 100. Nos résultats sont, ainsi que les moyennes, groupés dans le tableau ci-dessous :

NUMÉRO du lapin	POIDS en kilogrammes	RÉSERVE ALCALINE				
		Avant	4 à 8 heures après	24 heures après	48 heures après	72 heures après
1	2,690	22,6	23,8	40,0	43,1	"
2	2,520	13,7	17,6	26,7	28,9	"
3	2,200	29,0	29,0	40,4	"	30,9
4	2,360	11,8	25,2	34,7	"	29,6
5	2,600	18,5	24,2	42,4	"	42,2
6	2,800	36,1	36,1	61,3	40,0	36,1
7	2,650	23,6	24,3	38,1	"	"
8	2,350	20,7	30,2	34,2	"	18,8
Moyennes .	2,520	22,0	26,3	39,7	"	"

Comme on peut s'en rendre compte, le gluconate de calcium exerce une action très nette sur l'élévation du taux de la réserve alcaline ; mais, en dépit de la dose relativement forte injectée (toujours bien supportée), cette action est relativement lente puisqu'elle atteint son maximum entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure, puis revient sensiblement à son taux initial à la soixante-douzième heure. Sur les sujets 2 et 5, nous avons pu, en dehors des déterminations précédentes, étudier les variations du taux du calcium sérique, par la méthode de KRAMER et TISDALL, modifiée par E. P. CLARK et J. B. COLLIP ⁽⁴⁾.

Les résultats, exprimés en milligrammes de calcium pour 100, sont donnés ci-après :

	2	5
Avant l'injection	14,7	16,7
Quatre heures après l'injection	15,5	17,8
Vingt-quatre heures après l'injection	16,9	18,4

2. Le gluconate de calcium, étant parfois maintenu en solution sursaturée par addition de substances diverses, nous devons préciser que la solution employée, préparée par la méthode JEANSON-DE BOURRAN, ne comportait aucune adjonction étrangère.

3. *Journ. of biol. Chem.*, 1922, 52, p. 495-499.

4. *Journ. of biol. Chem.*, 1925, 63, p. 461-464.

Pour une même proportion de calcium injecté, le chlorure de calcium se comporte très différemment, car il entraîne à la fois une chute de la réserve alcaline et une chute de la calcémie. En quatre heures, la réserve alcaline tombait dans ces conditions de 28,7 à 24,9 et la calcémie de 16,6 à 14,2. Si donc, l'action antihémorragique du gluconate de calcium peut être rapportée à l'élévation du taux du calcium sanguin, celle du chlorure de calcium paraît au contraire attribuable à ses tendances acidosiques.

CONCLUSIONS. — Le gluconate de calcium administré par voie intraveineuse n'est que lentement utilisé par l'organisme, mais son action se montre de ce fait particulièrement durable ; elle comporte une sensible élévation de la calcémie et surtout de la réserve alcaline.

Ces modifications sanguines paraissent expliquer les propriétés antihémorragique, anticlasique et antitoxique du gluconate de calcium et justifient son emploi avant comme après l'acte opératoire.

Etant donné l'innocuité du gluconate de calcium, il semble qu'on pourrait augmenter sans inconvénient et même avec avantage les doses thérapeutiques actuellement préconisées.

Raoul LECOQ.

(Laboratoire de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye.)

La cire de *Tinospora crispa* Miers (Ménispermacées).

En épuisant les tiges de « liane-quinine » par divers solvants organiques, nous avons toujours remarqué qu'on extrayait avec la picrorétine une substance assez abondante, de nature lipidique sans aucun doute, et dont l'élimination, comme nous l'avons exposé récemment [1], conditionnait avant tout la pureté du principe amer.

Très soluble à chaud dans l'éther de pétrole, l'éther et surtout le chloroforme, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, elle se dépose par refroidissement en une masse floconneuse, souvent aussi, dans le cas de solvants hydratés, en une gelée consistante qu'on n'arrive pas à essorer ni à filtrer (1).

La substance a été isolée à partir de solutions éthéro-acétiques où la picrorétine brute avait été précipitée par addition d'éther de pétrole [8]. Concentrées, elles formaient à froid une bouillie épaisse dont on séparait la fraction solide.

1. Ce dernier caractère a été signalé par M. le professeur BOUGAULT pour les étholides des Conifères [2].

On obtint, après dessiccation dans le vide phosphorique, un produit léger et friable, de couleur verdâtre, qui fut homogénéisé par fusion. Nous avons vu que la plante sèche en renfermait 2 à 3 %. Il fond à 79-80° et donne la réaction de LIEBERMANN, caractéristique des stérols (*).

Indice d'acidité	38
Indice de saponification	105
Indice d'iode (HöML)	25 (*)

Dans la mesure où nous le permettait la quantité de matière première mise en œuvre, nous avons étudié ce lipide en suivant de très près la technique employée par FARGEAUD pour la cire de fleurs de jasmin [5].

La saponification est effectuée par la méthode de BERTHELOT modifiée : ébullition pendant deux heures avec un excès de potasse alcoolique et, après concentration de moitié, addition du liquide à une solution de chlorure de calcium en quantité suffisante pour une précipitation complète. On prolonge le chauffage pendant dix minutes en agitant, sépare le gâteau beige rassemblé à la surface et le lave avec de l'eau chaude jusqu'à élimination du chlorure, en réunissant au filtrat jaune rougeâtre, d'odeur aromatique, les premières eaux de lavage.

I. — Le gâteau est essoré, séché à fond : il représente l'insaponifiable et les sels de calcium des acides gras libérés insolubles.

On l'épuise à chaud par l'éther (*).

1° La solution étherée, jaune pâle, abandonne par évaporation un produit blanc qui fond vers 80°. C'est l'insaponifiable : il constitue 59 % de la cire initiale.

Pour séparer carbures et alcools, on triture intimement avec un excès d'anhydride phthalique et chauffe pendant deux heures au bain d'huile à 140-150° (*). Après refroidissement, la masse est reprise par un mélange éther-chloroforme à parties égales qui insolubilise l'excès d'anhydride. On agite le filtrat brun rouge avec une solution de carbonate de sodium à 5 %.

2. Certaines extractions antérieures réalisées avec d'autres solvants organiques (éther, éthanol) ayant fourni des feuillets blancs et parcheminés, nous avons vérifié que, sous cet aspect différent, la substance présentait le même point de fusion et la même réaction stérolique.

3. En effectuant sur la cire plusieurs acétylations par le mélange anhydride acétique-pyridine, nous avons obtenu un indice de valeur moyenne 430, chiffre paradoxal encore inexplicable.

4. L'épuisement par ébullition et décantation répétées s'est montré bien meilleur que le traitement dans un appareil de SOXHLET.

5. Dans un essai préalable, la méthode de LEVS, destinée à insolubiliser rapidement les carbures par l'alcool amylique chlorhydrique à chaud, n'avait produit aucune séparation visible.

A. — Dans la couche aqueuse se forment des flocons blancs qui sont les sels de sodium des esters phtaliques acides provenant des alcools primaires. Isolés et hydrolysés pendant une heure avec de la potasse alcoolique, ils libèrent les alcools eux-mêmes qui précipitent par addition d'eau.

Lavés et séchés, ces alcools constituent 69 % de l'insaponifiable total, soit 41 % de la cire. Plusieurs cristallisations dans le chloroforme (6) aboutissent à un produit parfaitement blanc, de point de fusion constant 83°, alcool saturé puisque son indice d'iode est nul.

En chauffant à reflux pendant trois heures avec de l'anhydride acétique, on obtient un ester qui, cristallisé deux fois dans l'éthanol puis dans un mélange éthanol 2/3 benzène 1/3 et enfin deux fois dans l'éther, se présente en belles aiguilles, $F = 66^\circ$. Saponifié, il redonne facilement l'alcool initial, $F = 83^\circ$.

Nous avons oxydé cet alcool pour le transformer en acide correspondant, selon la méthode préconisée par GASCARD [7] : la substance est projetée peu à peu dans une solution acétique bouillante de bichromate de potassium ; l'ébullition ayant été maintenue un quart d'heure, on précipite par l'eau, reprend par du benzène et élimine les sels de chrome en agitant avec de l'acide chlorhydrique environ N. La solution benzénique lavée, séchée et concentrée, fournit une substance très blanche, $F = 84^\circ$.

Tous ces points de fusion se situent exactement entre ceux qui sont indiqués par DAMOY, dans son étude de la cire d'abeilles [4], pour les alcools cérylique et montanylique, alcools gras supérieurs en C_{27} et C_{29} , et pour leurs dérivés :

POINT DE FUSION	CORPS isolé	ALCOOL cérylique $C_{27}H_{54}O$	ALCOOL montanylique $C_{29}H_{58}O$
—	—	—	—
Alcool	83°	80° - 80°2	84° - 84°2
Ester acétique	66°	63°8 - 64°	68° - 68°2
Acide correspondant (obtenu par oxydation chromique)	84°	82° - 82°5	86°3 - 86°8

Or, depuis une dizaine d'années, CHIBNALL, PIPER et leurs collaborateurs considèrent comme des mélanges les carbures, alcools et acides gras supérieurs isolés jusqu'ici des cires sous l'apparence d'entités chimiques à caractères définis [3]. Ces auteurs ont préparé dans chaque groupe, sous le contrôle des spectres de rayons X, des corps très purs dont ils donnent les points de fusion précis et réalisé des mélanges binaires et ternaires en proportions méthodiquement variées [9]. Avec les chiffres indispensables obtenus par l'expérience,

il est facile de trouver, grâce aux tableaux et aux courbes, la composition d'un mélange naturel provenant d'une cire.

Dans le cas présent, on aboutit à l'identification suivante :

POINT DE FUSION	ALCOOL	ESTER acétique	ACIDE dérivé
Alcool isolé (°).	83°	66°	84°
Mélange synthétique.	82°3	65°5	84°8

ce qui correspond, d'après les auteurs, à

Alcool $C_{26}H_{54}O$	20 %
Alcool $C_{28}H_{58}O$	40 %
Alcool $C_{30}H_{62}O$	40 %

B. — La couche éthéro-chloroformique brun jaune contient les carbures et, éventuellement, les phtalates d'alcools secondaires. On distille et décompose par la potasse alcoolique l'anhydride phtalique entraîné. Après évaporation et reprise par l'eau chaude, on isole par filtration un enduit sirupeux jaune brun d'odeur aromatique (25 % de l'insaponifiable total, 15 % de la cire). Il donne une réaction de LIEBERMANN intense.

Dissous dans l'alcool, il précipite par addition d'une solution alcoolique de digitonoside. Le précipité est isolé et décomposé à l'ébullition par du xylol. Evaporé, ce solvant laisse un faible résidu ; un essai de cristallisation en milieu hydro-alcoolique fournit quelques parcelles d'une substance encore impure fondant vers 130°, vraisemblablement un *phytostérol*.

Après évaporation du filtrat et reprise par du chloroforme pour éliminer le digitonoside, on a finalement un mélange de carbures bruns et visqueux (F. = environ 45°) en quantité trop faible pour un fractionnement.

2° La partie insoluble dans l'éther est séchée par un courant d'air et additionnée d'acide acétique. On porte à l'ébullition pendant un quart d'heure pour libérer les *acides*. On filtre en recevant dans un grand excès d'eau tiède. Le précipité beige est recueilli, lavé à l'eau chaude, séché et repris par du benzène tiède.

On a une masse rouge brun, peu homogène (F. = 60 à 70°), qui n'est autre que la totalité des acides gras à sels de calcium insolubles dans l'eau (35 % de la cire).

Ces acides sont dissous dans de l'éthanol et soumis, vers 70°, à un courant d'acide chlorhydrique sec jusqu'à refus : la solution brunit un peu. On verse alors en mince filet dans un excès d'eau froide, recueille, lave et sèche le précipité abondant qui se produit.

7. Des points de fusion presque identiques ont été signalés pour un mélange d'alcools isolé de la cire de Chine [6].

Pour séparer les fractions saturées et non saturées, on applique la technique d'oxydation de HILDRITCH. Les acides bruts sont dissous à chaud dans l'acétone ; on maintient l'ébullition pendant deux heures, puis évapore à sec. On ajoute alors du sulfite acide de sodium, de l'eau chaude à 65° environ (réaction tumultueuse) et, lentement, de l'acide sulfurique à 25 % jusqu'à décoloration. Après refroidissement, la suspension des produits (esters des acides saturés et produits acides d'oxydation des acides non saturés) est agitée avec de l'éther. On lave enfin la couche éthérée et l'agite avec une solution de carbonate de sodium à 10 % jusqu'à épuisement complet.

A. — La solution éthérée finale est lavée, séchée et distillée. On obtient un résidu blanc jaunâtre, F. = 56-58°, à odeur rance. Ayant saponifié par la potasse alcoolique, évaporé et repris par l'eau, on libère par l'acide chlorhydrique les acides gras saturés sous forme d'un solide blanc onctueux (90 % des acides à sels de calcium insolubles) et fait cristalliser dans le méthanol puis, à deux reprises, dans un mélange éthanol 2/3 benzène 1/3 et enfin dans l'éther qui ne change pas le point de fusion, F. = 83°5.

Le poids moléculaire, déterminé par acidimétrie et par cryoscopie dans le camphre, est en moyenne de 432.

L'ester éthylique, purifié par cristallisation dans l'éther, fond à 65°.

Ici encore, le point de fusion de l'acide est intermédiaire entre ceux que donnent GASCARD et DAMOY pour les acides gras cérotique et montanique en C_{27} et C_{29} :

CORPS ISOLÉ	ACIDE CÉROTIQUE $C_{27}H_{54}O_2$	ACIDE MONTANIQUE $C_{29}H_{58}O_2$
—	—	—
83°5	80°-80°2	84°-84°2

Mais, en comparant aux tableaux de CHIBNALL et PIPER :

	ACIDE	ESTER éthylique
—	—	—
Acide isolé	83°5	65°
Mélange synthétique	84°8	65°5

on peut conclure à un mélange d'acides très voisin de la proportion suivante qui est celle des alcools correspondants :

Acide $C_{25}H_{50}O_2$	20 %
Acide $C_{27}H_{54}O_2$	40 %
Acide $C_{29}H_{58}O_2$	40 %

le poids moléculaire moyen d'un tel mélange étant effectivement de 430.

Les eaux-mères de cristallisation laissent déposer des traces d'un autre acide saturé, F. = 50-51°, peut-être de l'acide myristique impur.

B. — La solution aqueuse alcaline doit contenir les produits d'oxydation des acides gras non saturés à l'état de sel sodique. On l'acidifie et agite avec de l'éther. Après lavage et séchage, l'éther évaporé abandonne une très faible quantité de substance beige d'odeur butyrique.

II. — Le filtrat renferme les sels de calcium des acides gras solubles. Acidifié et épuisé par le chloroforme, il fournit une substance sirupeuse brun jaune, d'odeur aromatique (4 % de la cire). L'indice d'iode, voisin de 90, indique une forte proportion d'acides non saturés.

CONCLUSION.

La cire de *Tinospora crispa* Miers [Ménispermacées] ⁽⁸⁾ est surtout constituée par des mélanges bien définis d'alcools et d'acides gras saturés en C_{26} , C_{28} et C_{30} , en partie à l'état d'esters. Elle renferme en outre une petite quantité de carbures et un phytostérol que nous aurions étudiés sur une matière première plus abondante si les circonstances ne nous en empêchaient pour l'instant.

Lucienne BEAUQUESNE,

Docteur en Pharmacie,

Licenciée ès Sciences.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BEAUQUESNE (L.) et VIALARD-GOUDOU (A.). Nouvelles recherches sur le principe amer de la liane-quinine (*Tinospora crispa* Miers, Ménispermacées). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, **47**, p. 158.
- [2] BOUGAULT (J.) et BOURDIER (L.). Sur les cires de Conifères. Nouveau groupe de principes immédiats naturels. *Journ. Pharm. et Chimie*, 1909, **29**, p. 561.
- [3] CHENALL (A. C.), PIPER (S. H.), POLLARD (A.), WILLIAMS (E. F.) et SARAI (P. N.). The constitution of the primary alcohols, fatty acids and paraffins present in plant and insect waxes. *Biochem. Journ.*, 1934, **28**, p. 2189.
- [4] DAMOY (G.). Contribution à l'étude chimique de la cire d'abeilles. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1924.
- [5] FARGEAUD (A.). Les cires végétales : la cire de fleurs de jasmin. *Thèse Doct. Sciences*, Paris, 1934.
- [6] FRANCIS (F.), PIPER (S. H.) et MALKIN (T.). The n-fatty acids. *Proc. Roy. Soc. London*, 1930, **128**, p. 214.
- [7] GASCARD (A.). Recherches sur les termes élevés de la série grasse saturée. *Thèse Doct. Sciences*, Paris, 1920.
- [8] PARIS (R.) et BEAUQUESNE (L.). Sur le principe amer de la liane-quinine (*Tinospora crispa* Miers). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1939, **46**, p. 73.
- [9] PIPER (S. H.), CHENALL (A. C.) et WILLIAMS (E. F.). Melting-points and long crystal spacings of the higher primary alcohols and n-fatty acids. *Biochem. Journ.*, 1934, **28**, p. 2175.
- [10] TUNMIN KATTI (M. C.) et SHINTRE (V. P.). Chemical examination of the stems of *Coscinium fenestratum* Colebr. *Arch. der Pharm.*, 1930, **268**, p. 314.

8. A notre connaissance, la seule cire de Ménispermacée étudiée jusqu'ici est celle des tiges de *Coscinium fenestratum* Colebr. [10].

REVUE DE CHIMIE ORGANIQUE

Les arsines.

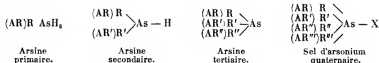
Les exposés généraux sur les arsines sont extrêmement nombreux, mais, soit par suite de leur caractère obligatoirement trop schématique dans les traités classiques, soit au contraire par suite de leur complexité et de leurs nombreux détails dans les traités spécialisés, il est difficile de se faire rapidement une idée générale et en même temps assez complète de l'état actuel de la chimie de ces corps.

Ayant eu l'occasion d'effectuer un travail d'ensemble sur ceux-ci, nous avons pensé le publier sous la forme d'un résumé le plus clair et le plus complet possible, en suivant pour cela un plan rigoureux permettant de dégager rapidement les grandes lignes de nos connaissances actuelles.

Nous avons traité uniquement le côté général de cette chimie, sans insister sur les aspects analytiques, toxicologiques et thérapeutiques trop connus du public pharmaceutique pour qu'il soit nécessaire d'y revenir ici.

Cet exposé ne doit être considéré que comme l'introduction à la lecture des traités spécialisés, tels que celui de RAIZISS et GAYRON (*Organic arsenical compounds*, LONGMAN, GREEN and Co, New-York), l'article de COURTOT dans le *Traité de Chimie organique* de GRIGNARD, et, au point de vue des applications, du *Traité de Pharmacie chimique* de MM. LEBEAU et COURTOIS, et du *Cours de Toxicologie* de M. le professeur R. FABRE.

Les arsines peuvent être considérées comme dérivant de l'hydrogène arsénié par substitution d'un ou plusieurs hydrogènes par des radicaux organiques quelconques. De plus, de même qu'il existe des sels d'ammonium quaternaires, il existe des sels d'arsonium quaternaires. Nous aurons donc des arsines primaires, secondaires, tertiaires, et des sels d'arsonium quaternaires répondant aux formules :



Les arsines polyalcoylées (arylées) pourront être :

1° Symétriques si tous les groupements sont identiques.

2° Dissymétriques si les groupements sont différents. Elles peuvent être alors mixtes si elles sont à la fois alcoylées et arylées.

Dans les arsines cycliques, on peut distinguer :

1° Les arsines où l'arsenic ne fait pas partie du cycle (arsines extranucléaires) et qui entrent dès lors dans la classification précédente.

2° Les arsines où l'arsenic fait partie intégrante du cycle (arsines intranucléaires).

HISTORIQUE. — Les premières observations sur la production de ces composés sont dues à CADET DE GASSICOURT (1760) qui distilla un mélange à parties égales d'anhydride arsénieux et d'acétate de potassium sec et obtint deux liquides dont l'un lourd, peu volatil, s'enflammant spontanément à l'air, à odeur alliagée nauséabonde. La constitution de cette « liqueur de CADET » fut l'objet des travaux des plus illustres chimistes, tels que THÉNARD en 1804, BUNSEN en 1837, J.-B. DUMAS et BERZÉLIUS. En 1842, BUNSEN en isolait le cacodyle, dont CAHOURS et RICHE, en 1854, établissaient la constitution ; en 1859, CAHOURS préparait les premiers sels d'arsonium, en 1860 BÉCHAMP effectuait la synthèse des premiers dérivés aromatiques suivant une technique utilisée encore aujourd'hui. Après les travaux de MICHAËLIS, EHRLICH, ARMAND GAUTIER et E. FOURNEAU, les dérivés des arsines prirent une très grosse importance en chimie thérapeutique. Leur intérêt pratique ne cesse de s'accroître.

NOMENCLATURE. — Nous avons voulu insister plus longuement sur la nomenclature des arsines qui, à l'heure actuelle, paraît souvent peu rationnelle et même illogique.

Les arsines proprement dites du type



suivent les règles générales des amines, parallélisme suggéré par l'analogie des constitutions. Il n'en va plus de même dès que l'on passe aux dérivés dont les homologues n'existent pas dans la série de l'azote et où, jusqu'à ces derniers temps, la plus grande confusion a paru régner.

En se fondant sur l'analogie avec les amines, sur la terminologie vulgaire, sur la composition centésimale, on arrive à avoir plusieurs noms pour les corps les moins compliqués, ce qui justifie un effort de simplification.

En vue de pallier à cet état de choses, COURTOT, dans le *Traité* de GRIGNARD, a suivi une nomenclature nouvelle, peut-être un peu complexe, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Pour donner une idée de la confusion qui règne, considérons un corps de formule $R_2\text{AsX}$.

Il peut être nommé halogénure de dialcoylarsine, halogénure de cacodyle, halogénodialcoylarsine, dialcoylhalogénarsine.

R_3AsX_2 sera la trialcoyldihalogénarsine ou dihalogénotrialcoylarsine, bihalogénure de trialcoylarsine, halogénure de trialcoylhalogénarsonium.

La nomenclature systématique du GRIGNARD introduit d'innombrables noms nouveaux, mais elle a le mérite de créer une terminologie certaine et de distinguer des corps confondus suivant l'ancienne ; par exemple, les « acides arsiniques », nommés ainsi en bloc, se divisent, grâce à elle, en « acides arsoniques » monosubstitués, et « acides arsiniques » disubstitués.

Personnellement, nous pensons qu'une terminologie doit rendre compte, le plus possible, non seulement de la composition, mais aussi de la structure réelle du produit. Cette considération va permettre, en utilisant les anciennes dénominations, de créer une systématique très simple.

Dans le premier exemple à arsenic trivalent (R_3AsX), les termes « halogénures d'arsine » tendent à attribuer une structure ionisable à des dérivés qui n'en possèdent vraisemblablement pas ; ils ne sont pas écrits :



La dénomination « halogénure d'arsine » est donc à rejeter ; commençant toujours par l'appellation des groupements organiques, nous aurons comme nom « dialcoylhalogénarsine » ; $CH_3As = Cl_2$ sera par exemple la méthylchlorarsine ; $CH_3As = O$, la méthyl oxyarsine, etc.

Dans le second cas, lorsque l'arsenic est pentavalent, nous nous appuierons sur les travaux de HANTSCH distinguant les sels d'arsoniums en sels vrais, ionisables (du type I), et pseudo-sels, non ionisables (type II) :



KAPPELMEIER et PRAT ayant généralisé la notion « arsonium » à des dérivés variés non tétrasubstitués, nous distinguerons dans les dérivés à arsenic pentavalent, les « ionisables » ou sels d'arsonium vrais, et les « non ionisables », ou pseudo-sels, qui se différencient par le mécanisme de leur coupure thermique

$R_3 = As = Cl_4$ ionisable qui s'écrit $(R_3AsCl) + Cl^-$
s'énoncera chlorure de trialcoylchlorarsonium. De même,



et s'énoncera chlorure de dialcoyldichlorarsonium. Pour un dérivé tétraalcoylé (ou arylé), on retombe sur la terminologie normale, bien

connue, des sels d'arsonium, où le caractère salin, étant chimiquement plus évident, rend cette appellation nécessaire.

Quant aux arsoniums non ionisables, ils retombent, au point de vue nomenclature, dans le cas des dérivés à arsenic trivalent et s'énonceront comme eux. Par exemple,



qui peut être appelé iodhydrate d'iodure de méthylarsine deviendra la méthyldihydrodiiodarsine.

Indiquons que COURTOT distingue les « arsénines », à arsenic trivalent, et les arsines à arsenic pentavalent. Nous pensons que la meilleure terminologie systématique s'obtiendrait par union entre la nomenclature dont nous venons de citer quelques exemples et celle du GRIGNARD ; avec la désinence « arsénine » pour les arsines à arsenic trivalent et « arsine » pour celles à arsenic pentavalent. Par exemple :

1° $\text{CH}_3 - \text{As} = \text{Cl}_2$ s'énoncera méthyldichlorarsénine ;

2° $(\text{CH}_3)_2\text{AsCl}_2$ s'écrivant $(\text{CH}_3)_2\text{As}[\text{Cl}_2]^+ \text{Cl}^-$ ionisable, s'énoncera chlorure de diméthyldichlorarsonium ;

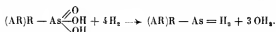
3° R_3AsHX , non ionisable, s'énoncera trialkylhydrohalogénarsine.

Nous citerons dans cet exposé toutes les appellations, en représentant en italique la nomenclature du GRIGNARD, et en faisant suivre de (vulg.) la nomenclature habituelle.

ARSINES PRIMAIRES

NOMENCLATURE. — Alcoyl (aryl) arsines (vulg.) ; *alcoyl (aryl) arsénines*.

PRÉPARATION. — Par réduction, en milieu acide, par l'hydrogène naissant, des dérivés correspondants plus oxygénés : acides arsoïques, oxydes d'arsines primaires ou de dérivés dihalogénés :



L'hydrogène naissant est obtenu par action de l'acide chlorhydrique sur le zinc amalgamé en milieu alcoolique [1].

Il importe de remarquer que le mode de réduction a une grosse importance, d'autres réducteurs donnant des arsénoïques par exemple (voir plus loin arsénoïques).

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — En série grasse, le premier terme est un gaz, les autres termes des liquides volatils, solubles en général dans

les solvants organiques, à odeur extrêmement repoussante et très toxiques. En série aromatique, les premiers termes sont des liquides à point d'ébullition élevé, à mauvaise odeur, irritants pour les muqueuses et pour la peau.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — 1° Les arsines primaires sont basiques, mais beaucoup moins que les amines correspondantes, elles peuvent donner un sulfate avec l'acide sulfurique concentré.

2° Par chauffage, elles donnent naissance à une arsine tertiaire et de l'arsenic ou à un carbure et de l'arsenic [2].

3° Avec les halogènes elles donnent les dérivés halogénés correspondants.

4° Par action des alcoyl-halogènes, elles peuvent conduire aux sels d'arsonium correspondants.

5° Le caractère chimique principal des arsines est la facile substitution de l'hydrogène fixé sur l'arsenic par différents métalloïdes et différents radicaux (oxygène, chlore, soufre, etc.).

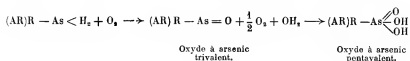
La chimie des arsines primaires se confond alors avec la préparation et les propriétés de ces dérivés.

Dérivés oxygénés.

Les arsines primaires sont éminemment oxydables ; suivant le degré d'oxydation, on obtient :

1° Par oxydation complète du gaz carbonique, de l'eau, de l'anhydride arsénieux ou de l'anhydride arsénique.

2° Par oxydation ménagée, suivant la force de l'agent d'oxydation, on passe à l'oxyde d'arsine, puis à l'acide arsonique correspondant :



A. — OXYDES A ARSENIC TRIVALENT.

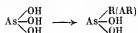
Oxydes de monoalcoyl (aryl) arsines (vulg.), *alcoyl (aryl) arsénones*. Alcoyloxyarsénines.

Ils répondent à la formule $R(AR)AsO$ et peuvent être considérés comme dérivant, par élimination d'eau, de la forme :



dont on ne connaît que les dérivés où les hydrogènes des oxhydrides sont remplacés par des groupements organiques, et qui peut elle-

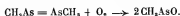
même être considérée comme dérivant de l'acide arsénieux par substitution d'un oxhydryle par un groupement organique :



PRÉPARATION. — Les oxydes d'arsines peuvent être obtenus :

1° Par oxydation ménagée des arsines, comme nous venons de le voir.

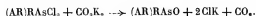
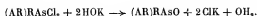
2° Par oxydation ménagée d'un arsénoïque :



C'est ainsi que l'acide sulfurique concentré oxyde à la température ordinaire le méthyl-arsenic jaune (AUGER) [3, 8].

3° Par réduction ménagée d'un acide arsonique par l'anhydride sulfureux (AUGER) [4], (BARANGER) [5].

4° Par action des alcalins ou des carbonates alcalins sur un dérivé dihalogéné [6] :



5° Par hydrolyse des dérivés cyanés :



6° Par hydrolyse des dérivés azotés .



PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Corps solides, solubles dans les solvants organiques.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Ils jouissent de propriétés faiblement basiques. L'oxygène est remplaçable par d'autres métalloïdes : soufre, chlore, etc.

a) *Agents minéraux*. — 1° Réducteurs : La réduction donne l'arsine correspondante dans les conditions vues pour celle-ci.

2° Oxydants : L'oxydation ménagée donne l'acide arsonique correspondant, ensuite il y a destruction complète (voir acides arsoniques).

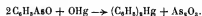
3° Halogènes : Les corps halogénants conduisent au dérivé halogéné



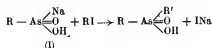
4° L'hydrogène sulfuré donne un sulfure



5° Par l'oxyde de mercure, NESMÉJANOW et KOZESCHKOW ont obtenu sur l'oxyde de phénylarsine [9] le diphenylmercure et l'anhydride arsénieux



b) *Action des corps organiques.* — 1° Les alcoylhalogènes donnent un acide dialcoylarsinique suivant l'équation

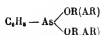


l'oxyde d'arsine réagissant sous la forme (I) dérivant de l'hydrate d'oxyde d'arsine tautomère (II) :



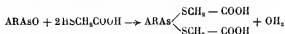
c'est la généralisation de la réaction de MEYER [10] appliquée par AUGER [4] à la préparation de l'acide cacodylique et par GUERBET [11] pour préparer l'acide méthyléthylarsinique.

2° Les hydrogènes des deux oxhydryles sont remplaçables par des groupements organiques, c'est ainsi que l'on connaît des corps de forme



obtenus par action d'un phénate alcalin sur un dichlorure.

3° L'acide thioacétique donne par condensation



4° Avec la cystéine, JOHNSON et VOEGTLIN [12] ont obtenu des dérivés de forme $\text{RAs}(\text{SR})_2$.

Hydrates d'oxydes d'arsines.



Hydrate d'oxydes d'arsines (vulg.).

Acides arséneux.

Alcoyl (aryl) dihydroxyarsénines.

Ils sont instables en donnant rapidement l'oxyde. Certains corps de forme :



plus stables sont connus.

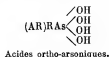
En milieu alcalin, ils se tautomérisent :



B. — OXYDES A ARSENIC PENTAVALENT.

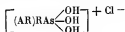
Acides arsoniques.

Les acides arsoniques sont les dérivés les plus oxygénés des arsines primaires. Ils répondent aux formules



Les acides *ortho* ne sont pas connus à l'état libre ; on ne connaît que certains dérivés halogénés correspondants, encore sont-ils extrêmement instables.

Les acides métaarsoniques prenant en solution acide chlorhydrique la forme de sel d'arsonium (voir plus loin), nous aurons :



l'acide orthoarsonique peut alors être considéré comme la base correspondante et devient alors un hydrate d'alcoyl (aryl) trihydroxyarsonium. La perte d'une molécule d'eau conduit aux acides *méta*, stables et bien connus. Par une nouvelle déshydratation [48], on obtient l'anhydride :



nommée « arsone » dans le *Traité* de GRIGNARD.

Acides métaarsoniques.

Acides monoalcoylarsiniques (vulg.).

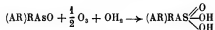
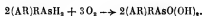
Acides métaarsoniques.

Alcoyl (aryl) oxydihydroxyarsines.

Ils peuvent être considérés comme des dérivés de substitution de l'acide arsénique As(O)(OH)_3 où un oxyhydrile est remplacé par un groupement organique.

Les acides arsoniques peuvent être obtenus par oxydation :

1° De l'arsine primaire, de l'oxyde d'arsine correspondant, par les oxydants les plus divers [49],

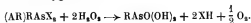


2° Des dérivés dihalogénés en milieu aqueux :

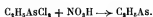
a) Par l'oxyde d'argent



b) Par l'eau oxygénée



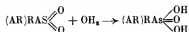
c) Par l'acide azotique dilué [20]



3° Par action d'un alcoyl-halogène sur l'anhydride arsénieux en milieu alcalin.

C'est ainsi que MEYER [10], en 1883, prépara l'acide monométhylarsonique par action de l'iodure de méthyle sur l'arsénite de sodium en milieu alcalin. Cette réaction a été généralisée par AUGER [10]. QUICK et ADAMS [15] l'ont appliquée à la préparation des homologues supérieurs de l'acide méthylarsonique (voir VALEUR et DELABY [15]).

4° En série cyclique, par hydrolyse des dichlorures des acides orthoarsoniques et des anhydrides d'acides arsoniques (aryl arsones).



(LA COSTE et MICHAELIS [16].)

5° Par action de l'arsénite disodique sur un chlorure de diazoïque en milieu alcalin [17]. BART [139] a particulièrement étudié cette réaction, qui est le premier exemple des réactions d'arsonation par lesquelles on introduit directement un groupement AsO_2H_2 sur un dérivé cyclique au moyen, soit d'un arsenite alcalin, soit de l'acide arsénique.

6° Par l'arsénite tripotassique sur un halogénobenzène à chaud.

7° Condensation de l'acide arsénique avec les amines aromatiques sous l'influence de la chaleur (condensation de BÉCHAMP). On a, avec l'aniline, une arsonation directe de celle-ci



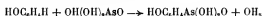
On obtient l'acide *p*-aminophénylarsonique ou anilarsinique dont le sel de sodium est l'atoxyl. La réaction est identique avec les homologues, toluidines, xylydines [45]. Cependant, quand l'amine est substituée en *para*, il se forme en général de l'acide orthoaminoalcoylarsonique avec un mauvais rendement [46]. Dans la série du naphthalène, on obtient facilement avec l' α -naphtylamine l'acide aminonaphtylarsonique $C_{10}H_6AsO_2H_2$.

Les arylamines secondaires donnent lieu de même à l'arsonation ; on obtient un mélange d'acide paradiphénylaminearsonique et d'acide didiphénylaminearsinique [47].

La série de la quinoléine donne des réactions comparables.

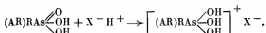
8° La condensation de l'acide arsénique avec les phénols est particulièrement importante.

Le chauffage du phénol et de l'acide arsénique conduit à l'acide hydroxyphénylarsonique [48, 49, 56].



PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Solubles dans l'eau, dans l'alcool. La solubilité diminuant et le point de fusion augmentant avec le poids moléculaire.

Leur constitution en milieu acide minéral concentré a été étudiée par PRAT qui leur assigne une structure de sel d'arsonium [21]

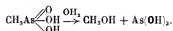


PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Ils sont acides et donnent des sels variés, dont certains sont utilisés en thérapeutique. Les sels de magnésium insolubles peuvent servir à l'isolement de l'acide [22].

Réducteurs. — Ils conduisent alors soit à l'oxyde d'arsine, puis à l'arsine, soit à l'arsénoïque correspondant suivant la technique employée et le réducteur utilisé. L'acide méthylarsonique réduit par l'acide hypophosphoreux conduit au méthylarsenic [3].

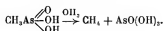
Oxydants. — Ils détruisent la molécule en donnant de l'acide arsénique.

Acides. — L'acide sulfurique concentré attaque à chaud les premiers termes en donnant, par une coupure non oxydante, de l'anhydride arsénieux et l'alcool correspondant au groupement organique [23]

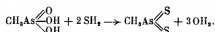


L'acide bromhydrique élimine le groupement AsO_2H_2 (SCHUSTER) [140]. BARANGER et PRAT [21] ont démontré en milieu acide chlorhydrique l'existence d'une structure arsonium se formulant $[\text{RAs}(\text{OH})_2]^+ \text{Cl}^-$.

Alcalins. — En milieu alcalin à chaud, l'acide méthylarsonique donne du méthane et de l'acide arsénique [4] :



L'hydrogène sulfuré conduit aux disulfures correspondants :



Il est à remarquer que la fragilité de la liaison



augmente avec la longueur de la chaîne ; par contre, la liaison



est en général plus stable.

Il convient de signaler l'importance de nombreux dérivés en thérapeutique (atoxyl, hectine, V. *Traité* de LEBEAU et COURTOIS).

(A suivre.)

G. PETIT,

Pharmacien,

Docteur ès sciences physiques.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

EUGÈNE TASSILLY

(1867-1940)

Eugène TASSILLY, professeur honoraire de la Faculté de Pharmacie, vient de mourir à Paris, le 12 novembre dernier, à la fin de sa soixante-treizième année.

C'est pour moi un devoir de pieuse amitié que de rappeler sa vie et ses travaux dans ce *Bulletin*, dont il fut, au début, un fidèle collaborateur. A ce devoir se joint le serrement de cœur de voir disparaître un bon vieux camarade, un vieil ami. Nous nous sommes connus, en effet, en 1895, lorsque je fus appelé à prendre sa succession comme préparateur du cours de Chimie organique professé par Marcelin BERTHELOT au Collège de France ; il m'avait précédé dans cette modeste, mais intéressante fonction, pendant les cinq années antérieures. Il eut alors la bonté de me prévenir de mes devoirs futurs, de me les enseigner et de me donner quelques aperçus sur les exigences, d'ailleurs bien minimes, du Maître que j'allais avoir. De là est née une amitié qui nous a réunis bien souvent pour notre agrément commun et qui a persisté jusqu'au dernier jour. Nous unîmes peu de temps après nos efforts pour préparer les concours d'agrégation, nous astreignant à des réunions fréquentes pour la préparation des leçons dites sans livres et avec livres, ainsi que pour celle de la composition écrite, qui rendaient ces concours autrement ardu que maintenant ; nous dûmes d'ailleurs, l'un et l'autre, nous y mettre à deux reprises. Je reste convaincu que cela nous fut utile,

en nous forçant à nous pénétrer, un peu trop certes, à notre gré, des connaissances fondamentales de la Chimie minérale, analytique, organique, de la Physique, de la Toxicologie, voire même de la Pharmacie galénique qui constituait la trame un peu effarante d'une composition écrite d'une durée de huit heures.

Ces préparations avaient leur dénouement après dîner à la salle de garde de la Maternité, ce qui nous valait parfois comme auditeurs les camarades internes curieux de voir comment nous nous en tirions ; nous ne manquions d'ailleurs pas de les récompenser après notre leçon par un tour à la brasserie voisine. Nous fûmes agrégés l'un et l'autre en 1904, mais TASSILLY pour la Physique, moi-même pour la Chimie. Par la suite, nos relations ne manquèrent pas d'être moins scientifiques, mais sans perdre de leur chaleur.

TASSILLY naquit à Paris le 5 décembre 1867, rue Neuve-des-Petits-Champs, où ses parents étaient couteliers. On ne lui octroya qu'un prénom, celui d'Eugène, sans doute en compensation de ceux plus nombreux de son père, savoir : Jacques, Ursule, Eugène. Son père était un Normand, natif de Lisieux, mais sa mère, née FORESTIER, était Parisienne née de parents parisiens. Ceci nous explique comment il fut un fidèle des *Parisiens de Paris*.

Pendant la guerre de 1870, toute la famille se réfugia chez un ami à Pont-Sainte-Maxence. Quelques années après, le jeune TASSILLY entra à l'Institution PAULHIET, devenue ensuite Institution DORLIN. Le directeur DORLIN enseignait lui-même aux élèves les plus avancés les éléments des Sciences avec beaucoup de talent ; ce qui ne fut pas étranger à l'orientation future de TASSILLY ; la lecture des ouvrages de Jules VERNE, dont il était alors très friand, y contribua certainement aussi.

Vers sa onzième année, il quittait l'institution DORLIN pour l'Ecole Rocroy-Saint-Léon, dont le directeur était l'abbé BERTHÉ ; celui-ci sut discerner les mérites de son élève et l'engagea, malgré les hésitations des parents, à préparer le baccalauréat. Le directeur ne s'était pas trompé et en juillet 1884, TASSILLY était bachelier. En même temps, il se présentait au concours d'entrée de l'Ecole de Physique et de Chimie industrielles que la Ville de Paris, à l'instigation de LAUTH, avait fondée deux ans auparavant ; il réussissait et trouvait ainsi l'orientation définitive de sa carrière. Ces succès soulignent les capacités de travail et d'intelligence du jeune TASSILLY ; il arrivait à ses fins sans efforts extraordinaires, grâce à une mémoire fidèle.

Trois ans après, il sortait de son Ecole avec le titre d'ingénieur, pour y revenir plus tard et y rester de longues années. Muni de son diplôme d'ingénieur, TASSILLY voulut conquérir celui de la licence, afin de poursuivre une carrière d'enseignement, malgré les craintes



EUGÈNE TASSILLY

(1867-1940)

de sa mère qui doutait fortement des avantages pécuniaires d'une telle destinée.

A cette fin, il se fit agréer comme préparateur de RIBAN, à la Faculté des Sciences de Paris, tout en suivant les cours de la Sorbonne ; avec facilité il avait son diplôme de licence l'année suivante.

En 1889, il dut quitter sa fonction pour accomplir à titre d'engagé conditionnel son année de service militaire auquel il avait sursis ; il en sortit avec le certificat d'aptitude au grade d'officier ; il tint toujours à obtenir dans l'armée les grades compatibles avec l'état de réserviste. C'est à ce titre que nous le trouvons, lors de la Grande Guerre, capitaine de territoriale, commandant le fort de Montlignon, puis celui d'Ecouen. En juin 1915, sa compagnie fut dirigée sur le front belge pour être incorporée au 74^e territorial qui avait perdu un tiers de ses effectifs le 28 avril, lors d'un premier emploi des gaz toxiques. Il resta ainsi sur les bords de l'Yser jusqu'en mai 1916, pour aller ensuite occuper la région comprise entre Ribécourt et Lassigny, tous postes qui ne furent pas exempts de danger, à beaucoup près. Fatigué par ces campagnes, il dut, en juillet 1916, être dirigé sur l'hôpital de Compiègne, puis au Val-de-Grâce. C'est lors de son séjour dans ce dernier qu'il fut appelé au service chimique de guerre et spécialement chargé de la direction du cours sur les gaz fait aux officiers à l'Ecole supérieure de Pharmacie. Quelque temps après, il reçut les galons de chef de bataillon ; tout en dirigeant les cours, il participa aux travaux de protection collective. Si je fais cette digression sur les services militaires de TASSILLY, c'est parce que, loin d'être de ces intellectuels qui avaient pour l'armée un mépris fait de jalousie et d'incompréhension des intérêts supérieurs de la patrie, il estimait que chacun doit, au contraire, apporter au pays tout ce que lui permettent sa situation et ses connaissances spéciales ; son patriotisme lui en faisait un devoir auquel il s'est toujours plié avec empressement et sérénité.

Au sortir du service militaire, TASSILLY entra comme préparateur chez BERTHELOT, près duquel il passa cinq années, de 1890 à 1895 ; puis comme boursier d'études chez Troost, de 1895 à 1897. En 1897, il fut préparateur aux travaux pratiques du P. C. N. C'est au cours de ces périodes qu'il fit ses études de Pharmacie à la fin desquelles, en 1897, il soutint une thèse sur le dosage de la caféine ; en même temps, il prépara sa thèse de Doctorat ès Sciences qu'il soutint en juin 1898. Aussitôt, il fut nommé chef de travaux à l'Ecole de Physique et de Chimie et peu après, chargé de conférences de technologie ; il conserva ces fonctions jusqu'à la retraite ; 30 promotions d'ingénieurs-chimistes de son Ecole lui doivent leur formation professionnelle.

A l'Ecole de Pharmacie, il fut nommé chef des travaux pratiques de Physique en 1903, puis agrégé de Physique à la suite du concours de 1904. En 1918-1919, il fut chargé du cours de Minéralogie, puis, lorsque la maladie vint interrompre l'enseignement de Daniel BERTHELOT, en 1925, ce fut à lui qu'on le confia. Après le décès de BERTHELOT, en 1927, la Faculté le choisit comme professeur de Physique. Il a occupé ce poste jusqu'à l'heure de la retraite en 1937.

TASSILLY s'est toujours dévoué de tout cœur à ses fonctions ; il aimait à enseigner et à être compris. Lors de l'exercice de son professorat dans notre Faculté, il n'eut de cesse avant d'avoir tenté de tirer de l'enseignement de la Physique ce qui pouvait être le plus utile aux pharmaciens. Quand il avait dirigé les travaux pratiques, il avait été à même de juger qu'à côté des indispensables manipulations qui y sont exécutées pour montrer aux élèves la véracité des lois de la physique et les familiariser avec les ordres de grandeur des phénomènes, il y avait quelque lacune en ce qui concerne le profit plus direct qu'on pourrait en tirer plus tard à l'officine. C'est pourquoi il entreprit, dès 1934, de faire des conférences et des travaux pratiques complémentaires d'optique à l'usage des pharmaciens, pour ce qui concerne la lunetterie. Son laboratoire hors duquel ses prédécesseurs avaient travaillé n'avait pour ainsi dire aucun instrument moderne, même modeste, de sorte qu'il n'était pas adapté aux travaux d'élèves désireux d'entreprendre des études en vue du doctorat ; TASSILLY suscita une souscription qui lui permit l'acquisition d'appareils importants, tels que spectrographes à réseau et à rayons ultra-violets, microphotographe enregistreur, électroscope pour mesure de la radioactivité, etc.

En quittant sa chaire, TASSILLY a tenu à remercier tous ceux qui l'aidèrent dans sa tâche ; notre *Bulletin* a reproduit les adieux qu'en cette circonstance il leur adressa ; une visite au laboratoire permit à chacun de se rendre compte des efforts qu'il avait poursuivis avec tant de conscience et de succès.

Après sa retraite, TASSILLY comptait bien passer des jours calmes et tranquilles, soit à Paris, soit dans une petite propriété qu'il avait acquise à Saint-Lubin-des-Joncherets, près de Nonancourt, mais son état de santé ne lui permit pas de jouir pleinement du repos espéré. Des livres choisis avec éclectisme, des œuvres d'art dont il aimait à s'entourer devaient charmer ses loisirs.

TASSILLY aimait les voyages. Il y prit sans doute goût lors des voyages d'études de son Ecole, auxquels il participa de nombreuses années ; mais plus tard, on peut dire qu'il s'est appliqué à parcourir les régions de l'Europe et du pourtour méditerranéen les plus diverses : Belgique, Hollande, Allemagne, Italie, Suisse, Corse, Autriche-Hongrie, Roumanie, Turquie, Danemark, Suède, Norvège,

Espagne, Maroc, Angleterre, Bosnie, Herzégovine, Dalmatie, Monténégro, Albanie, Tunisie, Yougoslavie, Tchécoslovaquie, Liban, Syrie, Palestine, Egypte. Ces derniers pays, il les visita à l'occasion de sa délégation à Beyrouth comme président du jury d'examens de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, en 1933. Ce fut d'ailleurs sa dernière excursion dans les pays étrangers.

TASSILLY parcourait tous les pays qu'il visitait en amateur d'art des plus érudits et des plus connaisseurs ; car il se piquait d'être lui-même un artiste ; il peignait de charmants tableaux, des paysages, dont nombre de ses amis furent les bénéficiaires. Lorsque le salon des Médecins (et des Pharmaciens) fonctionna il y a quelques années, TASSILLY, à plusieurs reprises, y exposa de ses productions qui y occupèrent une place fort honorable. La peinture à l'huile, en plein air, fut un de ses délassements favoris, en dehors de la lecture. On conçoit qu'il ait rapporté de ses voyages et de ses lectures des impressions et des anecdotes dont il tirait le meilleur parti pour la plus grande joie de ses auditeurs, car il était un causeur d'une verve intarissable, à laquelle il joignait parfois un talent d'imitation d'une véracité indiscutable et fort divertissante.

Les derniers événements ne furent certainement pas étrangers à l'ébranlement définitif de sa santé et, après quelques jours de maladie, il s'éteignit le 12 novembre 1940. Malgré les angoisses de l'époque, malgré son désir qu'on ne se dérangeât pas pour l'accompagner dans son dernier voyage, une assistance nombreuse vint à ses obsèques, les uns par amitié, les autres pour témoigner de leur reconnaissance envers leur ancien Maître.

*
* *

Les premiers travaux scientifiques de TASSILLY datent de l'époque où il entra chez BERTHELOT ; il fut initié aux méthodes thermochimiques alors en vogue dans le laboratoire du Collège de France, et put les appliquer aux combinaisons halogénées basiques ou ammoniacales des métaux qui firent l'objet de sa thèse de Doctorat ès Sciences soutenue en 1898. Il s'agit ici principalement des sels dits basiques, comme par exemple l'oxychlorure de calcium Cl_2Ca , 3OCa , 16OH_2 , l'oxybromure de zinc Br_2Zn , 6OZn , 35OH_2 , sels plutôt délaissés, parce que difficiles à préparer dans un état de cristallisation ou de pureté parfaites, dont quelques auteurs antérieurs, à part Gustave ANDRÉ, ne s'étaient préoccupés que sporadiquement. TASSILLY s'est astreint à les obtenir pour la plupart parfaitement cristallisés ; comme ils naissent généralement dans les milieux riches en chlorures souvent déliquescents et que leur basicité les rend sensibles à l'action du gaz carbonique, TASSILLY a ima-

giné un dispositif de filtration qui les garantit du milieu extérieur et permet d'opérer dans un gaz inerte. Ces études ont porté sur les bromures et iodures basiques de calcium, de strontium, de baryum, de magnésium, de zinc et de cadmium, ainsi que sur certains de leurs produits de réaction avec l'ammoniaque étendue. Ce travail comporte aussi l'étude de l'action de l'ammoniaque, directement, sur l'iodure de zinc et les trois halogénures de cadmium.

Enfin, les constantes thermiques de nombre de ces combinaisons ont été déterminées ; elles ont conduit à d'intéressantes remarques entre leur composition et leur chaleur de dissolution ou de formation.

L'année précédente, comme couronnement de ses études pharmaceutiques, TASSILLY avait présenté une thèse « Sur le dosage de la caféine ». Après avoir passé en revue les méthodes utilisées pour ce dosage qui comporte, pour autant dire, autant de variantes qu'il y eut de chimistes ou de pharmaciens à s'en soucier, et Dieu sait s'il y en eut, TASSILLY en fait un examen critique, logique et coordonné, non, bien entendu, sans ajouter une nouvelle méthode de dosage à celles qui existaient. Celle-ci consiste essentiellement : 1° A épuiser le café par l'eau bouillante et à évaporer à sec ; 2° à traiter par l'acide sulfurique ; 3° à dissoudre la caféine dans l'eau bouillante ; 4° variante *a*, à évaporer la solution à sec en présence de sable et de magnésie et à épuiser la masse par le chloroforme à chaud dans un digesteur ; ou variante *b*, à additionner la solution sulfurique d'ammoniaque et à épuiser par le chloroforme à froid dans une boule à décanter ; le solvant évaporé laisse une caféine pour ainsi dire pure qu'il n'y a qu'à peser. En présentant ce procédé, TASSILLY ajoute qu'il pense qu'il pourra occuper une place honorable à côté de ceux actuellement en usage.

Cette thèse était dédiée à PATEIN, alors pharmacien en chef de l'Hôpital Lariboisière, à une époque où TASSILLY était cependant au laboratoire de Troost. Cette circonstance s'explique par le fait qu'à l'instigation de DUFAY, il avait été remplaçant d'interne en pharmacie à l'Hôpital Lariboisière en 1895 et qu'il le fut pendant les vacances, plusieurs autres années encore. TASSILLY prit ainsi contact avec une catégorie des plus vivantes des étudiants en pharmacie ; il fréquenta aussi l'Hôtel-Dieu et la Maternité. Bien que l'aîné de la plupart de ses camarades, il n'en était pas le moins gai, ni le moins entraînant, et cela à une époque où les salles de garde ne manquaient nullement de pittoresque, ni de grandes libertés. TASSILLY savait en évoquer volontiers un souvenir qui lui est toujours resté cher. Pour tout dire, le titre seul lui manquait pour être un interne parachevé.

C'est un peu après cette époque qu'il vint à la Maternité pour nos préparations de conférences en vue de l'agrégation ; le milieu était peut-être moins folâtre qu'à l'Hôtel-Dieu ou à Lariboisière, mais il

se prêtait tout aussi bien à une besogne sérieuse. Je pourrais en prendre à témoin une photographie qui groupait les amis et commensaux de la Maternité et où figurent auprès de moi-même : LUTZ, VALEUR, TASSILLY, FOURNEAU, Emile ANDRÉ, RICHARD, LELARGE, CHARLIER, ROUX, TIFFENEAU, VILLE et DELANGE.

Cet exposé du début de carrière de TASSILLY achevé, il me reste à signaler ses autres travaux et publications.

Comme travail de Chimie minérale, outre celui de sa thèse de Doctorat, signalons le nickelage de l'aluminium qu'il a décrit avec J. CANAC ; l'aluminium nickelé obtenu est très satisfaisant au point de vue de l'emploi. La caractéristique du procédé est, en dehors d'un décapage soigné, un bain en milieu très chlorhydrique contenant une petite quantité de fer ; après quoi, on passe au nickelage proprement dit par électrolyse. Dans un travail ultérieur, TASSILLY dut défendre le procédé vis-à-vis d'une imitation par MAZUIR.

Avec LEROIDE, TASSILLY a fait une tentative de captation des vapeurs nitreuses en employant comme intermédiaire de l'alcool destiné à les transformer en esters nitreux et nitrique ; à -20° , la rétention est parfaite, mais il est pratiquement impossible avec la chaux, base envisagée pour transformer les susdits esters en sels de calcium, de réaliser une saponification satisfaisante ; en outre, par suite de réactions secondaires, les pertes d'alcool sont importantes.

Avec PENAU et ROUX, au cours de la guerre de 1914-1918, TASSILLY fut amené à préparer du nickel-carbonyle et à préciser quelques conditions de rendement, mais ce travail ne fut qu'ébauché ; les pertes y étaient encore très importantes.

Ce fut un travail dont la publication pouvait être faite sans inconvénient, mais la collaboration de TASSILLY aux travaux chimiques de guerre fut bien autrement importante : plus de trente rapports, dont la majeure partie comportait des recherches expérimentales, soit au laboratoire, soit sur le terrain, furent présentés par lui à la Commission des Etudes et Expériences chimiques. L'ensemble valut à leur auteur le prix MONTYON (des Arts insalubres) et la médaille BERTHELOT, décernés par l'Académie des Sciences en 1923.

Ajoutons aussi que c'est au cours de son service au Matériel chimique de guerre qu'il reçut son quatrième galon et qu'il fut nommé chevalier de la Légion d'honneur (en 1918). En 1932, il fut promu officier.

En raison de son orientation vers l'agrégation de Physique, puis de sa fonction acquise, TASSILLY a accompli un certain nombre de travaux de Chimie se rapprochant volontiers de la Chimie physique. C'est ainsi qu'il a décrit un capillarimètre avec CHAMBERLAND, capillarimètre caractérisé par une mesure différentielle d'ascension des liquides dans des canaux semi-cylindriques.

Avec R. CAMBIER, il a étudié l'action abiotique des rayons ultra-violetts d'origine chimique (combustion du sulfure de carbone dans l'oxyde azotique) vis-à-vis des bactéries. L'action stérilisante est surtout manifeste pour les espèces fragiles, mais elle est faible, la lumière en question étant plus riche en rayons violets qu'en rayons ultra-violetts qui sont les plus actifs.

L'usage du spectrophotomètre lui fournit matière à quelques travaux qui débutèrent avec FÉRY. Il l'appliqua au dosage du fer dans les eaux. Le maximum d'absorption étant fixé par une étude du spectre, on recherche les meilleures conditions de sensibilité et d'exactitude. On trouve ainsi qu'en présence d'un grand excès de sulfocyanure, les absorptions au spectrophotomètre sont proportionnelles aux quantités de fer contenues dans la solution colorée. Des applications au dosage du fer dans les eaux minérales d'Orezza, de Spa, de Bussang, de Reine-du-Fer, de Vals, de Vichy, ont montré la bonne concordance des résultats avec ceux des méthodes chimiques.

En appliquant les mêmes principes d'une étude préalable de la coloration des solutions de cuivre par le ferrocyanure, on peut rapidement doser le cuivre dans les conserves alimentaires ; de même, on dose les nitrites d'après leur coloration par le sulfate de diphénylamine, mais les nitrates ne donnent pas une réaction régulière (ce travail a été fait avec R. SAVOIRE).

Une application intéressante a été celle de l'étude des facteurs de la diazotation. Pour déterminer la vitesse de la formation du diazoïque, on le couple avec un composé phénolique (β -naphtol-sulfonate de sodium) et examine à des instants variés, au spectrophotomètre, l'intensité de la coloration développée. On reconnaît que le cours de la réaction obéit à l'équation $\frac{dx}{dt} = k(100-x)^2$, t représentant le temps et x le nombre de centièmes d'amine et d'acide azoteux combinés, lorsqu'ils sont pris à molécules égales à l'origine. On peut ensuite varier les conditions d'acidité, les quantités de nitrite, d'amine, etc., et voir l'écart avec la réaction équimoléculaire ; enfin, préciser le degré de stabilité des diazoïques en fonction du temps et de la température ; on a ainsi des renseignements directs et rapides sur leur permanence ou leur destruction.

En Chimie organique, TASSILLY s'est livré à quelques travaux concernant des produits naturels et la synthèse.

L'alcoolyse de la cire du Japon par l'alcool méthylique chargé d'un peu d'acide chlorhydrique, en présence d'éther en quantité suffisante pour obtenir une dissolution totale, a permis de confirmer la présence de palmitine et d'acide palmitique libre, d'acide japonais $C_{15}H_{31}(CO_2H)_2$ et de ses homologues inférieurs, à côté de faibles quantités d'acides solubles parmi lesquels probablement

l'acide isobutyrique, éléments déjà signalés ; mais on y trouve aussi de l'acide pélargonique, un acide $C_{15}H_{30}O_2$, des traces d'acides stéarique et oléique.

Avec Emile PERROT, TASSILLY a examiné une Graminée saccharifère, le bourgou (*Panicum stagninum*), qui pousse dans les régions marécageuses du Niger moyen. On y trouve 10 % de saccharose et 7 % de sucres réducteurs, ainsi que de l'émulsine, mais il n'y a pas d'invertine.

On doit aussi à TASSILLY une analyse immédiate de la résine dite « Bornéo mort » et de l'essence d'ylang-ylang de La Réunion ; avec LEROIDE, il a déterminé les proportions d'arsenic de quelques algues marines et des produits qui en dérivent (norgine, gélose, soude brute). La soude brute conserve tout l'arsenic de l'algue qui la fournit.

Si LEROIDE est cité ici à plusieurs reprises comme collaborateur de TASSILLY, c'est qu'il était son sous-chef de travaux à l'Ecole de Physique et de Chimie. C'est encore avec lui que TASSILLY entreprit une étude des éthers méthyliques iodés de la pyrocatechine : galacol et vératrol iodés dont les constitutions furent établies. Des essais thérapeutiques effectués par le docteur DELACOUR ont montré que ces substances pouvaient être efficacement utilisées dans les maladies du larynx, mais il ne semble pas que beaucoup de confrères se soient convertis à leur emploi.

Avec BELOT et DESCOMBES, TASSILLY a étudié les conditions de saponification du phényléthylmalonate d'éthyle, pour atteindre le phényléthylmalonate acide ou l'acide phényléthylmalonique, ou même l'acide phényléthylacétique ; cette étude a conduit leurs auteurs à proposer l'emploi des alcalis caustiques solides pour la saponification de certains éthers-sels difficiles à saponifier, tels que l'allocamphorate de méthyle, le phényléthylmalonate d'éthyle.

A côté de ses travaux originaux, nous mentionnerons les deux thèses d'agrégation : *L'atmosphère terrestre*, en 1899, *l'Etude des propriétés physiques des alliages métalliques*, en 1904 ; un petit *Traité d'analyse* de la collection des manuels pour la préparation au P. C. N., en 1898, et un ouvrage : *Le caoutchouc et la gutta-percha*, en 1911. Ce dernier fut couronné par la Société d'Encouragement pour l'Industrie nationale.

Enfin, c'est le lieu de rappeler ici combien TASSILLY fut dévoué à notre *Bulletin* ; au début surtout, il nous a fourni de nombreux articles de revue sur une multitude de questions, principalement celles d'hygiène, ou de nature industrielle. Nous citons. En 1900, « Les industries chimiques à l'Exposition de 1900 » ; en 1901, « Les substances radioactives » et une « Revue de Chimie minérale » ; en 1905, « La préparation industrielle de la glycérine et le dédouble-

ment fermentaire des corps gras » ; en 1908, « Le pétrole », « L'hygiène et le pharmacien », « Les institutions hygiéniques en Allemagne » ; en 1909, « La protection de la santé publique » ; en 1910, « L'épuration des eaux résiduaires industrielles », « La fabrication du pain et l'hygiène de la boulangerie », une revue sur « L'essence d'ylang-ylang de La Réunion », une « Revue d'Hydrologie » ; en 1911, un rapport sur l'« Emploi du froid dans l'industrie des produits pharmaceutiques », un article sur « La réunion sanitaire provinciale de l'année » ; en 1923, « Techniques nouvelles concernant la détection de l'oxyde de carbone dans l'atmosphère et la protection contre ce gaz » ; en 1924, « Du Collège des Apothicaires à la Faculté de Pharmacie » (causerie aux Parisiens de Paris qui visitèrent notre Faculté) ; en 1925, « Sur quelques propriétés du diamant en rapport avec son mode de formation ». On voit que TASSILLY a bien collaboré à notre *Bulletin*.

Nous pourrions également citer nombre d'autres publications, de revue ou de documentation parues dans la *Revue scientifique*, la *Revue de Chimie industrielle*, la *Revue des Matières colorantes*, la *Revue de Chimie pure et appliquée*, la *Pharmacie française*, l'*Annuaire des Anciens Elèves de l'Ecole de Physique et de Chimie industrielles*, le *Bulletin de la Direction des Recherches et Inventions*.

*
* *

Puissent ces modestes lignes refléter quelques-unes des impressions que TASSILLY a laissées dans la mémoire de ses nombreux amis.

Marcel DELÉPINE,

Professeur au Collège de France,
Membre de l'Institut.

PUBLICATIONS

Bull. : Bulletin de la Société chimique de Paris (ou de France).

C. R. : Comptes rendus hebdomadaires de l'Académie des Sciences.

Sur un oxyiodure de calcium cristallisé. *Bull.*, 1893, (3), 9, p. 629.

Etude thermique de l'oxybromure et de l'oxyiodure de calcium. *Bull.*, 1894, (3), 11, p. 931.

Etude thermique des iodures anhydres de baryum et de strontium. *C. R.*, 1895, 120, p. 733 ; *Bull.*, 1895, (3), 13, p. 449.

Combinaisons halogénées basiques des métaux alcalino-terreux. *C. R.*, 1895, 120, p. 1338 ; *Bull.*, 1895, (3), 13, p. 725.

Sur les iodures cristallisés de calcium et de strontium. *C. R.*, 1896, 122, p. 82 ; *Bull.*, 1896, (3), 15, p. 205.

Appareil pour filtrer ou essorer les corps altérables à l'air. *Bull.*, 1896, (3), 15, p. 274.

Oxyiodures de zinc. *C. R.*, 1896, 122, p. 323 ; *Bull.*, 1896, (3), 15, p. 345.

Etude thermique de quelques oxybromures. *Bull.*, 1896, (3), 15, p. 553.

- Sur les divers procédés de dosage de la caféine dans le café. *Bull.*, 1896, (3), 15, p. 1235 ; 1897, (3), 17, p. 761.
- Sur quelques propriétés de la caféine. *Bull.*, 1897, (3), 17, p. 596.
- Sur un nouveau procédé de dosage de la caféine. *Bull.*, 1897, (3), 17, p. 766.
- Sels basiques de cadmium. *C. R.*, 1897, 124, p. 1022 ; *Bull.*, 1897, (3), 17, p. 588 et 724.
- Sels basiques de magnésium. *C. R.*, 1897, 125, p. 605 ; *Bull.*, 1897, (3), 17, p. 964.
- Etude de quelques combinaisons halogénées basiques ou ammoniacales. *Annales de Chim. et de Phys.*, 1899, (7), 17, p. 38.
- Sur un capillarimètre (avec CHAMBERLAND). *C. R.*, 1903, 137, p. 645.
- Dérivés iodés des éthers méthyliques de la pyrocatéchine : galacol et vétratol monoiodés (avec J. LEROIDE). *C. R.*, 1907, 144, p. 757 ; *Bull.*, 1907, (4), 1, p. 650, 818 et 920.
- Sur le galacol iodé (avec J. LEROIDE). *Bull.*, 1908, (4), 3, p. 3 et 124.
- Etude chimique d'une Graminée saccharifère, « le bourgou » (avec Em. PERROT). *Bull.*, 1908, (4), 3, p. 740.
- Essai de transformation des vapeurs nitreuses en sels azotés calciques en employant comme intermédiaires les éthers nitreux et nitrique (avec J. LEROIDE). *Bull.*, 1910, (4), 7, p. 622.
- Action abiotique des rayons ultra-violetes d'origine chimique (avec R. CAMBIER). *C. R.*, 1910, 151, p. 342 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, 17, p. 437.
- Sur les proportions relatives d'arsenic dans les algues marines et leurs dérivés (avec J. LEROIDE). *Bull.*, 1911, (4), 9, p. 63 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, 17, p. 580.
- Alcoolyse de la cire du Japon. *Bull.*, 1911, (4), 9, p. 608 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1911, 18, p. 329.
- Sur un nouveau spectrophotomètre et son emploi en chimie analytique (avec Ch. FÉRY). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1912, 19, p. 11.
- Dosage du fer dans les eaux à l'aide du spectrophotomètre. *Bull.*, 1913, (4), 13, p. 34.
- Dosage du cuivre dans les conserves alimentaires à l'aide du spectrophotomètre. *Bull.*, 1913, (4), 13, p. 72.
- Détermination de la vitesse de formation des composés diazoïques. *C. R.*, 1913, 157, p. 1148 ; *Bull.*, 1914, (4), 15, p. 351.
- Etude de la diazotation par la méthode spectroscopique. *C. R.*, 1914, 158, p. 335 ; *Bull.*, 1914, (4), 15, p. 473.
- Vitesse de diazotation de quelques amines. *C. R.*, 1914, 158, p. 489 ; *Bull.*, 1914, (4), 15, p. 473.
- Sur le nickelage de l'aluminium (avec J. CANAC). *C. R.*, 1914, 158, p. 119 ; *Bull.*, 1914, (4), 15, p. 595.
- Les facteurs de la diazotation. *Bull.*, 1920, (4), 27, p. 19.
- Sur la préparation du nickel-carbonyle (avec H. PÉNAU et E. ROUX). *Bull.*, 1921, (4), 29, p. 862.
- Sur le traitement de l'aluminium avant nickelage. *Bull.*, 1922, (4), 31, p. 973.
- Sur le dosage spectrophotométrique des nitrates et des nitrites par le sulfate de diphénylamine (avec R. SAVOIRE). *C. R.*, 1926, 183, p. 887 ; *Bull.*, 1926, (4), 39, p. 1755.
- Sur la saponification, par les alcalis, du phényléthylmalonate d'éthyle (avec A. BELOT et M. DESCOMBES). *C. R.*, 1928, 186, p. 149.
- Sur l'emploi des alcalis caustiques solides pour la saponification des éthers-sels (avec A. BELOT et M. DESCOMBES). *C. R.*, 1928, 186, p. 1846.

*
* *

- Sur le dosage de la caféine. *Thèse de Pharmacien de 1^{re} classe*. Soc. d'Éditions scientifiques. Paris, 1897. Couronné par l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris : Prix LAROSE.
- Etude de quelques combinaisons halogénées basiques ou ammoniacales des métaux. *Thèse de Doctorat ès sciences*. GAUTHIER-VILLARS et fils. Paris, 1898. Couronné par l'Académie des Sciences : Prix CAHOURS.

- Analyse, Collections des Manuels pour la préparation au P. C. N. DELAGRAVE, Paris, 1898.
- L'atmosphère terrestre. *Thèse d'Agrégation*. Société d'Éditions scientifiques. Paris, 1899.
- Étude des propriétés physiques des alliages métalliques. *Thèse d'Agrégation*. JOANIN et C^{ie}, Paris, 1904.
- Le caoutchouc et la gutta-percha. DOIN et fils, Paris, 1911. Couronné par la Société d'Encouragement pour l'Industrie nationale : Médaille d'argent.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I^{er} LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

COURMONT (J.), LESIEUR (Ch.) et ROCHAIX (A.). **Précis d'hygiène**, 5^e édition, 1002 pages, 212 figures. Prix : broché, 420 fr.; cartonné, 440 fr. MASSON, édit., Paris, 1940. — Cette édition, refondue par le professeur ROCHAIX, est la cinquième du *Précis d'Hygiène* édité pour la première fois en 1914. C'est assez dire du succès de cet ouvrage dont les rééditions successives ont été constamment mises à jour des progrès réalisés par l'hygiène en France.

Nous avons beaucoup à faire encore en ce domaine; on doit reconnaître que, depuis plusieurs années, de sérieuses améliorations ont été apportées à l'hygiène individuelle et à l'hygiène sociale. Alors que se pose, après de si dures épreuves, le problème de la rénovation de notre pays, il faut souhaiter que les pouvoirs publics placent au premier rang de leurs préoccupations des problèmes comme ceux de la mortalité infantile, de la lutte contre l'alcoolisme, de la lutte contre le taudis. Il faut, pour y réussir, le consentement des individus, la bonne volonté des municipalités. Le pharmacien, qui fait souvent partie des conseils d'hygiène, qui est le conseiller naturel et peut-être l'éducateur des individus, a là un rôle extrêmement utile à remplir. Il y sera grandement aidé en s'instruisant, à la lecture d'un livre comme celui-ci, des problèmes posés et des solutions qu'ils comportent.

Le plan des éditions précédentes a été conservé; mais divers chapitres ont été, soit complétés, soit refondus. Les diverses parties de l'ouvrage sont les suivantes :

Première partie : Introduction. Étude de la natalité, de la mortalité. Exposé de la législation et de l'organisation sanitaires.

Deuxième partie : Hygiène de l'enfance et de l'adolescence. On y étudie l'hygiène du premier âge, le lait, l'hygiène scolaire, la culture physique et les sports, le vêtement.

Troisième partie : Alimentation. Le chapitre a été remanié pour tenir compte des notions nouvelles dues aux connaissances de plus en plus complexes acquises en ce qui concerne le rôle des vitamines.

Quatrième partie : Les problèmes urbains : hygiène générale des villes. Organisation de l'habitation. Lutte contre le taudis. Évacuation des ordures ménagères, des matières usées liquides. Eau potable. Hôpitaux et établissements classés. Cimetières.

Cinquième partie : Hygiène du travail. Intoxications et infections professionnelles. Protection du travailleur.

Sixième partie : Étiologie, épidémiologie, prophylaxie générales.

Septième et huitième parties : Maladies infectieuses et parasitaires.

Neuvième partie : La lutte contre les fléaux sociaux (tuberculose, maladies vénériennes, cancer, rhumatisme, prophylaxie mentale, hérédité morbide, alcoolisme).

Le dernier chapitre est consacré à l'organisation de l'hygiène sociale en France. On y montre l'importance de cette organisation, qui devient un facteur essentiel de la vie d'une nation. Il se termine par cette constatation réconfortante : « L'organisation de l'hygiène sociale en France n'est qu'à ses débuts, bien que, dans certains départements, elle soit déjà très avancée, mais sa réalisation, de date récente, se poursuit à un rythme accéléré. »

Un livre comme celui que nous venons d'analyser aidera beaucoup tous ceux qui, en bons serviteurs du pays, voudront participer au développement de cette organisation. Les pharmaciens sont de ceux-là. Ils trouveront grand profit à sa lecture.

M. MASCRÉ.

Documents cliniques sur les médicaments antipaludiques.

Un vol. in-8°, 396 pages. Edité, en 1939, par la *Société parisienne d'Expansion chimique*, 21, rue Jean-Goujon, Paris (VIII^e). — Ce livre, bien présenté, avec graphiques et figures, est destiné, avant tout, aux malariologues; mais il intéressera aussi tous les médecins et pharmaciens qui veulent être au courant des progrès thérapeutiques. Il expose l'essentiel des travaux poursuivis, au cours de ces dernières années, dans nos possessions coloniales et en Afrique du Nord, aussi bien pour l'application des médicaments classiques que pour celle des nouveaux médicaments synthétiques antipaludiques nés dans les laboratoires français.

Ces travaux ont été groupés sous les principales rubriques suivantes : Thérapeutique curative, Prophylaxie, Procédés de dosage, Elimination, Circulation dans l'organisme, Revues générales.

Il est réconfortant de voir, dans ce domaine d'une si grande importance, les résultats extrêmement encourageants obtenus grâce à nos médecins coloniaux et à nos laboratoires. La Société parisienne d'Expansion chimique (Poulenc-Usines du Rhône) a joué un rôle de premier plan dans cette œuvre. Nous souhaitons qu'elle puisse continuer son effort dans l'intérêt des malades et du renom de notre pays.

J. RÉGNIER.

SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). **Le corps jaune. Étude biologique, clinique et thérapeutique.** Préface de L. PORTES. Un vol. in-8°, 172 pages, avec 19 fig. Prix : 50 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1939. — Le corps jaune, cette « cicatrice folliculaire », paraissait, jusqu'à une époque encore très récente, jouer un rôle physiologique très secondaire, et, il faut le reconnaître, surtout très obscur. La découverte de ses fonctions hormonales et en particulier de son hormone spécifique, la *progestérone*, l'ont placé au premier plan de l'actualité biologique de ces dernières années. L'isolement de la progestérone, son analyse et sa synthèse à partir du stigmasterol ont fait l'admiration de tous les biochimistes. Depuis lors, de très nombreux mémoires et notes ont été consacrés tant à la physiologie et la pharmacodynamie qu'à la pathologie du corps jaune. A part quelques spécialistes obligés de se tenir au courant de la bibliographie, ou par la lecture d'excellentes revues en langues allemande ou anglaise, il était impossible de suivre l'évolution des acquisitions concernant cette glande. MM. SIMONNET et M. ROBEY ont l'immense mérite de nous en donner un excellent exposé critique sous forme d'une monographie très clairement écrite.

L'ouvrage est divisé en deux parties : *Etude expérimentale* et *Etude clinique*.

La première comprend les cinq chapitres suivants : 1° Formation et structure du corps jaune; 2° biochimie du tissu lutéinique; 3° nature chimique de l'hormone lutéinique; 4° action pharmacodynamique des extraits de corps jaune et des hormones; 5° physiologie du corps jaune. La seconde partie est divisée en trois chapitres : 1° Test de l'état fonctionnel du corps jaune; 2° le corps jaune en pathologie; 3° le corps jaune en thérapeutique.

Comme on peut en juger, l'exposé de MM. H. SIMONNET et M. ROBEY est méthodique et vient prendre place à côté de « L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique » de H. SIMONNET. La bibliographie critique est très abondante et sûre. Ce livre paraît indispensable à tous les pharmaciens et biologistes, médecins ou non, qui s'intéressent à divers titres aux problèmes fondamentaux de la biologie sexuelle.

M.-M. JANOT.

CHEYMOL (Jean). **Médicaments antianémiques et anémies expérimentales.** Un vol. in-8°, 102 pages. Préface du professeur René HAZARD. Collection des *Actualités médicales*. Prix : 22 fr., MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1940. — En moins de vingt ans la thérapeutique antianémique s'est enrichie de médicaments très actifs : préparations de foie, d'estomac, d'intestin, acides aminés spécifiques. C'est surtout aux recherches systématiques et opiniâtres de l'école américaine de Boston (WHIPPLE, MINOT, MURPHY, CASTLE et leurs collaborateurs) que nous devons ces beaux résultats.

Les anémies peuvent très simplement se classer en deux groupes : 1° Les *anémies hypochromes* dans lesquelles la valeur globulaire des hématies est inférieure à la normale; on les appelle *normocytaires* si les hématies sont de taille normale (anémies post-hémorragiques aiguës) et *microcytaires* si les hématies sont de petite taille (anémies post-hémorragiques chroniques); 2° les *anémies hyperchromes*, dans lesquelles la valeur globulaire est supérieure à l'unité; on les dit également *macrocytaires* à cause de l'augmentation habituelle du diamètre des hématies (telles sont l'anémie pernicleuse progressive de BIERMER, l'anémie bothriocéphalique et la sprue).

Au laboratoire, pour évaluer la gravité d'une anémie, on dose l'hémoglobine par des moyens souvent rudimentaires; on compte les hématies et on détermine leur valeur globulaire, enfin, on fait, depuis peu, la numération des *réticulocytes*, sortes d'hématies prématurées ou immatures.

Pour le traitement des anémies, on utilisa tout d'abord le rôle hématopoïétique du fer, et plus récemment du cuivre et du manganèse catalyseurs de son action, de l'arsenic, de l'acide chlorhydrique, de la radiothérapie, de l'opothérapie par moelle osseuse et de la splénectomie, pour aboutir à l'hépatothérapie et la gastrothérapie, sans oublier l'emploi du tryptophane et de l'histidine, — acides aminés spécifiques, indispensables à la formation de l'hémoglobine, — la levure de bière fraîche et la chlorophylle.

C'est en 1920 que le physiologiste américain G. H. WHIPPLE et son collaborateur ROBSCHT-ROBBINS fixèrent une technique permettant, grâce à des saignées hebdomadaires, de maintenir chez des chiens, soumis à un régime uniforme, une anémie marquée par un taux bas d'hémoglobine. La régénération de cette hémoglobine était obtenue par ingestion de foie de bœuf : le cœur et le muscle strié avaient une action moins marquée; le fer présentait une valeur considérable et l'arsenic un effet nul.

MINOT et MURPHY transposèrent chez l'homme les essais de WHIPPLE, en étendant leurs investigations au traitement de l'anémie de BIERMER; les résultats furent particulièrement démonstratifs, tandis que CASTLE, de son

côté, mettait en évidence l'action du suc gastrique sur la maladie de BIERMER; ce suc gastrique avait eu au préalable son action amorcée sur du muscle de bœuf, puis il avait été ramené au pH 5.

Hépatothérapie et gastrothérapie sont, depuis ces expériences initiales, entrées dans la pratique et le ou les principes actifs de chacune de ces méthodes, ont été concentrés dans une fraction particulièrement efficace. Le contrôle de ces préparations s'effectue ordinairement sur des animaux, mais aussi sur le malade atteint d'anémie de BIERMER.

On admet que deux facteurs entrent en ligne de compte : un *facteur antianémique*, fournissant à l'organisme les matériaux nécessaires à la formation de l'hémoglobine et un *facteur antipernicieux* agissant sur le pouvoir hématopoiétique de la moelle osseuse lésée dans l'anémie de BIERMER. La nature chimique de ces facteurs reste jusqu'ici inconnue.

Cette rapide analyse résume mal l'excellente monographie du Dr Jean CREYMOL, dont toutes les pages seraient à citer, tant elles sont pleines de faits précis, confrontés, discutés. Une bibliographie abondante et minutieuse facilitera la tâche du chercheur qui voudrait pousser plus avant ces passionnantes investigations expérimentales ou cliniques.

R. L.

BARBIER (J.) et PIQUET (G.). **La sédimentation sanguine en pratique médicale courante.** Un vol. in-8° carré de 139 pages avec 22 figures. Prix : 28 fr. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1940. — La sédimentation sanguine est une pratique de laboratoire très répandue à l'étranger; pour notre part, nous avons fréquemment à la déterminer sur le sang des soldats allemands, alors que les services français semblent l'ignorer à peu près complètement. Il y a là une anomalie qui ne s'explique guère, car les renseignements fournis méritent qu'on s'y arrête et peuvent rendre de grands services à la clinique. La méthode consiste, comme on le sait, à noter la rapidité de sédimentation des globules rouges dans un sang prélevé par ponction veineuse au pli du coude et rendu incoagulable par addition d'une certaine proportion de solution de citrate trisodique; on utilise habituellement à cet effet des tubes dits de WESTERGREN, de faible diamètre (2 mm., 5) et de grande hauteur (300 mm.), gradués en millimètres. Après une heure, deux heures et quelquefois vingt-quatre heures, on apprécie la hauteur du plasma au-dessus des globules sédimentés.

Les auteurs ont eu le mérite de mettre sur pied une technique rapide qui transpose la méthode sur le plan de la médecine courante et dans le temps d'un examen clinique. Ils utilisent pour cela des tubes de 9 à 10 cm. de hauteur et 6 mm., 5 de diamètre, dans lesquels ils versent le sang, citraté le plus souvent au moyen de quelques cristaux de citrate trisodique introduits dans leur seringue par adhérence à l'extrémité du piston humide (la stérilisation ayant été faite par ébullition). Au lieu de laisser la sédimentation se faire normalement, les auteurs conseillent de faire tourner à 500 tours-minute les tubes de sang dix minutes seulement, ce qui équivaldrait à une heure de sédimentation directe. Les résultats sont exprimés en proportion pour 100 de la partie globules par rapport à la hauteur totale du sang prélevé. Une abaque fort ingénieuse permet de faire cette détermination sans calcul.

Les résultats de la méthode WESTERGREN ne sont malheureusement pas entièrement superposables avec ceux de la méthode nouvelle et nous regrettons que les auteurs n'aient pas poussé plus avant la comparaison. Il arrive que les cliniciens français se singularisent par l'adoption de techniques s'éloignant des méthodes quasi internationales adoptées par les autres pays, et les publications de nos chercheurs restent incomprises des lecteurs

étrangers. Il y a là un danger que nous méconnaissons trop souvent.

Ces réserves faites, il nous est agréable de reconnaître l'ingéniosité du procédé proposé.

Quelle que soit d'ailleurs la méthode utilisée, l'épreuve de sédimentation sanguine est un merveilleux instrument pour le dépistage de la tuberculose pulmonaire, la surveillance des syphilitiques, le diagnostic et le traitement du rhumatisme articulaire aigu, ainsi que pour le diagnostic différentiel des rhumatismes chroniques. Elle peut, en outre, rendre des services dans le dépistage des simulateurs, mais elle est sans valeur pour la recherche du cancer.

R. LECOCQ.

DASTUGUE (Gaston). Étude critique et expérimentale du dosage de l'acétylcholine par les méthodes biologiques. Un vol. in-8°, 121 pages, 18 figures. Librairie MALOINE, Paris, 1940. — Ce travail, présenté comme thèse de doctorat ès sciences par l'auteur, pharmacien en chef des Hôpitaux de Clermont-Ferrand et professeur suppléant de Physiologie à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de cette ville, porte sur un problème qui, depuis quelques années, soulève l'attention de nombreux pharmacologues.

L'acétylcholine, qui, depuis les travaux de LÖEWI et de DALE, a été élevée au rang de « médiateur chimique » (c'est-à-dire de substance servant à la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre), n'a pu être bien étudiée que grâce à la finesse, réellement spécifique, de son action sur le muscle dorsal énérvé de la sangsue. Cette action, contracturante, est telle qu'elle se fait encore sentir à une dilution de 1 p. 200.000.000. Mais, pour qu'une telle sensibilité soit atteinte, il est nécessaire de traiter au préalable l'organe par une solution d'ésérine elle-même très diluée. Sans ésérine, le muscle de sangsue est 1.000 à 10.000 fois moins sensible à l'action de l'acétylcholine. Quel est donc le mécanisme de l'action sensibilisante de l'ésérine?

Les premiers auteurs ont vu, là, une action antidiastasique s'exerçant contre les diastases tissulaires spécifiques responsables de la destruction de l'acétylcholine. Mais une telle action « anticholine-estérasique » exercée par un alcaloïde ne satisfait pas tous les chercheurs. C'est à ce problème que s'attaque à son tour G. DASTUGUE.

En pharmacologue consciencieux, cet auteur a fait patiemment de très nombreux essais : recherches de l'action sensibilisante pour l'acétylcholine de substances autres que l'ésérine, vis-à-vis du muscle de sangsue normal, étude de l'action inhibitrice que présentent souvent ces mêmes substances vis-à-vis de l'acétylcholine lorsque le muscle a été préalablement ésériné, essais sur le pouvoir anticholine-estérasique de l'ésérine, recherches sur l'activité choline-estérasique du muscle de sangsue, etc. C'est cet ensemble d'expériences que présente DASTUGUE en les faisant suivre de considérations judicieuses.

La complexité du problème et les difficultés de l'heure présente sont telles que l'auteur a dû s'arrêter dans son effort. Il n'en apporte pas moins des résultats de grande valeur. C'est ainsi qu'étudiant l'action sensibilisante des alcaloïdes dérivés de la morphine, il a montré l'action extrêmement marquée de la dihydrooxycodéinone. Aussi puissant que l'ésérine, ce sensibilisateur présente les particularités extrêmement importantes d'exercer un faible pouvoir antiestérasique et de n'agir lui-même, sans acétylcholine, sur le muscle de sangsue, qu'à une concentration forte.

Terminons, ici, cette analyse en félicitant l'auteur de son travail consciencieux et de sa clarté d'esprit. L'enthousiasme qu'il manifeste pour la

recherche, et que nous avons pu constater personnellement, nous fait bien augurer de sa carrière scientifique.

Une préface du D^r CASTAIGNE, directeur de l'École de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand, rappelle heureusement, à l'occasion du travail de DASTUGUE, l'œuvre de ce savant à l'esprit si original que fut le maître clermontois G. BILLARD.

J. RÉGNIER.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique.

Sur de nouvelles réactions permettant de différencier les cations thallium et plomb. DENIGES (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 1, p. 5-10. — Pour détecter les ions ci-dessus, on amène la concentration de la solution à 0,5 à 5 % en ces ions, ajoute 25 % de lessive de soude, puis 50 % d'eau de Javel. Dans le cas du plomb, la solution reste limpide, même à chaud. Dans le cas du thallium, un précipité rouille ou chocolat se forme. La solution doit avoir été essayée au préalable par les réactifs de ces ions : précipité jaune par KI et CrO_4K_2 ; précipité blanc par ClK et BrK , précipité noir par SNa , précipité orangé par ClONa .

R. R.

Indice de sulfocyanogène de quelques corps gras utilisés en pharmacie. Comparaison avec l'indice d'iode. MESNARD (Piette). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 1, p. 11-19. — Pour définir les corps gras non saturés, on utilise habituellement l'indice d'iode, pour la détermination duquel il existe plusieurs techniques. KAUFMANN, en 1923, a proposé l'indice de sulfocyanogène. Le réactif [solution de (SCN) , dans l'acide acétique rigoureusement anhydre] est obtenu en préparant d'abord le sulfocyanate de plomb, sur lequel on fait agir le brome en milieu acétique; on utilise une solution 2/3 N de sulfocyanogène et on opère d'une façon analogue à celle suivie pour déterminer l'indice d'iode. Si l'on exprime l'indice de sulfocyanogène en grammes d'iode fixé par 100 gr. de substance, on obtient pour les deux indices des valeurs voisines (en général un peu inférieures pour l'indice de sulfocyanogène), sauf pour l'huile d'arachide et celle d'œillette, où ce dernier est nettement plus faible; ce fait tient peut-être à la présence d'acide linoléique.

Le sulfocyanogène ne donnant jamais lieu à des réactions de substitution, mais seulement à des réactions d'addition, et conduisant à des résultats voisins de ceux obtenus par l'indice d'iode par la méthode de HANUS, cette dernière semble satisfaisante pour exprimer le degré de non-saturation d'un corps gras.

R. R.

Remarques sur la détermination de l'indice d'iode d'après le procédé du Codex. MESNARD (P.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 1, p. 20. — Comme la technique mise en œuvre utilise une solution de bromure d'iode, il s'agit sans doute de la méthode de HANUS; celle-ci n'exige qu'un contact de vingt minutes, quel que soit le corps envisagé.

R. R.

Microdosage du mercure dans les matières organiques.

CAMBAR (R.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 1, p. 24-48. — La destruction de la matière organique et la minéralisation du toxique sont faites par la double technique de VIRTE : macération azotique de quatre jours, destruction sulfo-nitrique, séparation des graisses isolées, neutralisation des liquides et traitement par le chlore naissant. La perte en mercure n'atteint ainsi que 13 à 20 %. La concentration du toxique est obtenue par précipitation du mercure au moyen de SH_2 , solubilisation des sulfures par l'eau régale, purification par le formol alcalin et nouvelle solubilisation par l'eau bromée. Le dosage du mercure est opéré par néphélométrie : réduction par l'hydrosulfite de sodium en colloïde mercurieux dosable avec des étalons de même opacité. L'auteur précise les détails applicables soit à l'urine, soit aux tissus et indique une bibliographie satisfaisante. R. R.

Valeur des coefficients de partage entre les solutions aqueuses d'acide cyanhydrique et quelques anesthésiques et solvants organiques.

DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 2, p. 64-65. — Quand une solution aqueuse contenant 1 % d'acide cyanhydrique environ est agitée avec un volume égal de l'un des solvants suivants, il peut se dissoudre : dans le tétrachlorure de carbone, 0,04 de CNH; dans le chloroforme, 0,28; dans le benzène, 0,44; dans l'oxyde d'éthyle, 2,40 pour une partie de CNH dans la liqueur aqueuse. R. R.

Dosage diaphanométrique de faibles quantités de mercure par la réaction de Nessler inversée.

CAMBAR (R.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, nos 3 et 4, p. 112-126 et 152-164. — C'est en 1856 que NESSLER a indiqué la formation d'un précipité jaune brun par l'ammoniaque au contact d'un réactif iodo-mercurique alcalin. Inversement, par l'action successive de IK, de soude et d'ammoniaque, on peut caractériser et doser le mercure existant sous forme de sel soluble.

L'auteur étudie les divers facteurs de la réaction, proportions de IK et de NH_3 , alcalinité du milieu, limites entre lesquelles le dosage néphélométrique est possible, spécificité de la réaction. On peut éviter l'action nuisible de divers métaux, mais l'étain produit, en réduisant les sels de mercure, un louche noir qui rend la réaction impossible.

Tel qu'il est exposé en détail, le procédé permet de doser le mercure dans des prises d'essai qui en renferment de 0 milligr., 012 à 0 milligr., 120, avec une erreur relative possible de 10 %.

Comme gamme-étalon, on peut utiliser soit des solutions très récentes de bichlorure, soit des étalons artificiels constitués par un mélange de nitrate de cobalt, bichromate de K, sulfate de cuivre. Il semble que l'iodure de dimercurammonium Hg_2NI n'est pas le seul composé qui se forme, ce qu'avait déjà indiqué M. FRANÇOIS (1929); il peut également se former, entre autres, le composé $\text{Hg}_2\text{I}_2\text{N}_4$ (J. GOLSE, 1928). Ceci confirme que par la réaction de NESSLER on obtient des états d'équilibre variables, aboutissant à plusieurs corps voisins, colorés, insolubles et difficiles à séparer. R. R.

Une nouvelle réaction de la caféine; son application au dosage de la caféine dans les solutés du Codex.

KERGONOU (E.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 2, p. 78-89. — De même que la strychnine, les solutions de caféine, de théobromine et de théophylline donnent, par hydrogénation, puis oxydation consécutive par une solution de ClO_2K à 1 %, des colorations rouges ou orangées. L'auteur indique des réactions différentielles et précise les conditions opératoires, en particulier l'influence de la température.

Pour titrer les solutés de caféine du Codex, on dilue l'un au 1/30^e, l'autre au 1/80^e et on fait le dosage colorimétrique par comparaison avec une solution étalon de caféine, benzoatée ou salicylée selon le cas. R. R.

Sur un dosage de l'acide hippurique par colorimétrie. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 2, p. 57-60. — En présence d'hypobromite de sodium, l'acide hippurique donne de la benzamide bromée, qui précipite en brun kermès; sensible à 0 gr., 50 par litre, cette réaction ne se produit pas avec l'acide benzoïque. En dissolvant la benzamide bromée dans du chloroforme et comparant avec des solutions étalons d'acide hippurique, on peut doser l'ion hippurique, mélangé ou non à l'ion benzoïque. R. R.

A propos de la recherche de l'oxyde de carbone à l'aide du papier au chlorure de palladium. LABAT (J.-A.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 2, p. 65-67. — Pour la bonne conservation du réactif, il est préférable de mettre dans de petites ampoules la solution au 1/100^e de chlorure de palladium et de n'immerger les bandelettes de papier qu'au moment de l'emploi. Se rappeler que SH₂ peut déterminer le noircissement du papier. Avec 1 p. 3.000 à 1 p. 1.000 de CO en volume, le papier devient gris brun en cinq à six minutes; avec une teneur supérieure de CO, la réaction est plus rapide et la coloration plus accentuée. R. R.

Sur de pseudo-calculs intestinaux constitués par des cristallins de poissons. DENIGÈS (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 3, p. 97-101. — L'identification peut être faite au microscope, le scalpel détachant des lamelles très régulièrement striées. De plus, ces cristallins donnent à un haut degré les réactions des protéides (r. de MILLON et r. xantho-protéique). R. R.

Les papiers; les cotons et les produits de remplacement; les soies artificielles. LABAT (J.-A.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1939, 77, n° 3, p. 163-179. — Très intéressante causerie, où le conférencier retrace l'histoire et la préparation du papyrus, du parchemin, du papier; la fabrication ancienne « à la main », c'est-à-dire « à la cuve », puis à la machine (inventée en 1799), les différentes qualités de papier: chiffon, ramie, alfa, etc., depuis 1867, pâte de bois. L'examen minutieux des filigranes et pontuseaux, l'emploi des réactifs à l'iode-iodure de potassium-chlorure de zinc et à la phloroglucine chlorhydrique permettent de se faire une opinion sur la nature des papiers (fibres végétales, pâtes chimiques, pâtes mécaniques) et approximativement sur leur âge. A l'aide des mêmes réactifs, on peut identifier l'ouate de cellulose, la soie naturelle et les soies artificielles (xanthate de cellulose, ou viscose et acétylcellulose). R. R.

Urologie.

Sur un semi-microdosage colorimétrique permettant le contrôle de l'arsenicurie au cours du traitement novarsénical massif. HARISPE (J. V.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 58-70. — On peut obtenir un mélange liquide homogène et incolore en ajoutant une petite quantité de silicate alcalin dilué au réactif hypophosphoreux chlorhydrique de BOUGAULT, pris en excès suffisant pour que l'acidité résiduelle convienne encore à la réduction. Si on ajoute une trace d'arséniate alcalin, en chauffant au bain-marie on obtient une gelée colorée stable

sans floculation ni trouble. Ce principe est appliqué à la détermination de l'arsenicurie par emploi d'une gamme-étalon ou dosage photométrique.

R. CR.

Sur le dosage fluorométrique des porphyrines urinaires. HARLAY (V.) et MALANGEAU (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1939, 8^e sér., 30, p. 105-111. — *Extraction* : traitement de l'urine acidifiée par l'acide acétique au moyen d'éther; les solutions éthérées sont épuisées par une solution diluée d'acide chlorhydrique. *Caractérisation* : la solution chlorhydrique présente à la lumière ultra-violette une fluorescence allant du rose au rouge orange. *Dosage* : par fluorométrie avec utilisation d'une source auxiliaire monochromatique qui, éclairant également les deux plages du photomètre, constitue un fond lumineux auquel s'ajoute la fluorescence de la porphyrine, l'augmentation de l'intensité lumineuse permet une plus facile observation de la fluorescence.

R. CR.

Chimie biologique.

Nouvelle méthode colorimétrique de dosage de la quinine dans les liquides biologiques et les organes. PRUDHOMME (R. O.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 8-17. — A l'aide d'une combinaison colorée de quinine et d'éosine, insoluble dans l'eau, mais soluble dans le chloroforme, on peut faire un dosage colorimétrique de la quinine dans les milieux biologiques. L'auteur indique la marche à suivre dans chaque cas pour préparer la gamme-étalon et effectuer le dosage. Par cette méthode, on peut suivre l'élimination de la quinine par l'urine et vérifier à l'autopsie l'accumulation de cet alcaloïde dans les organes. La réaction colorée n'est pas spécifique et peut s'appliquer à d'autres alcaloïdes; toutefois, il est possible de distinguer les unes des autres les combinaisons éosine-alcaloïdes par l'étude de l'absorption dans l'ultra-violet.

R. CR.

Évaluation de l'aminémie. Évaluation colorimétrique des indices d'histamine, de tyramine et de tryptamine dans le sérum sanguin. LESURE (A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 59-69. — L'auteur décrit une nouvelle technique permettant l'évaluation colorimétrique de la tryptamine et apporte une modification à sa méthode de détermination de l'index d'histamine.

R. CR.

Sur la présence de la l-tyrosine dans l'extrait alcoolique de jaune d'œuf. BRACALONI (L.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 140-142. — Identification et analyse de fines aiguilles cristallines obtenues après concentration de l'extrait alcoolique de 200 jaunes d'œuf.

R. CR.

Dosage de l'acide lactique et de l'acide pyruvique au moyen de l'acide periodique. BOISSON (M^{lle} R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 240-255. — En appliquant les réactions d'oxydation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique par l'acide periodique, qu'il a étudiées précédemment avec P. FLEURY, l'auteur a mis au point et décrit minutieusement : une méthode de dosage de l'acide lactique en solution pure et en milieu glucosé; une méthode pour le dosage de l'acide pyruvique soit par voie iodométrique, soit par voie acidimétrique.

R. CR.

La répartition du magnésium, à la suite d'une injection parentérale de sulfate de magnésium. The distribution of magnesium following the parenteral administration of magnesium sulfate. SMITH (P. K.), WINKLER (A. W.) et SCHWARTZ (B. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 51. — Des chiennes reçoivent en injection intraveineuse des doses variant de 50 à 70 cm³ de sulfate de magnésium en solution isotonique, à raison de 10 cm³ par minute. Les dosages de magnésium ont été effectués sur le sérum, l'urine et les selles, par la méthode de HALD modifiée, et les dosages de sulfate par la méthode de CORE; les résultats obtenus dans les trois ou quatre heures qui suivent l'injection indiquent que les ions Mg et SO₄ se répartissent dans le liquide extracellulaire de façon identique. Il semble qu'il y ait fixation par l'organisme d'une partie du magnésium, sans qu'il soit cependant possible de préciser le lieu du dépôt. R. L.

L'anémie par ingestion de cholestérol chez le cobaye. Anemia caused by feeding cholesterol to Guinea pigs. OKEY (R.) et GREAVES (V. D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 111. — Après quatre ou cinq semaines d'un régime synthétique riche en lipides et renfermant 1 % de cholestérol, une série de cobayes a été examinée. Il fut trouvé chez tous les sujets une hypertrophie du foie (sensiblement doublé) et de la rate (presque décuplée), avec dépôt important des lipides, contrastant avec un amaigrissement évident, une faiblesse musculaire, et une hypoglobulie marquée. L'analyse des tissus des cobayes anémiés tués après sept à neuf semaines de régime, montre une augmentation du taux de cholestérol libre dans le foie, la rate, le cœur, les poumons et le sang, parallèlement à une diminution de la proportion de lécithine dans les tissus. R. L.

Besoins du poulet en acide pantothénique. The pantothenic acid requirement of the chick. JUKES (T. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 225. — Le poulet a besoin de 1 milligr. 4 d'acide pantothénique pour 100 de régime; cet acide préparé à partir du foie par WILLIAMS et ses collaborateurs, est identique au facteur filtrat de JUKES. R. L.

Le dosage de l'arginine en présence d'autres acides aminés par la réaction de SAKAGUCHI. The determination of arginine in the presence of other amino-acids by means of the SAKAGUCHI réaction. THOMAS (L. E.), INGALLS (J. K.) et LUCK (J. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 263. — La méthode de WEBER, modifiée par JORGES-THORÈN, et basée sur la réaction de SAKAGUCHI, permet le dosage de l'arginine en présence d'autres acides aminés et d'ammoniaque. Elle repose sur la réaction colorée obtenue avec l' α -naphtol et l'hypobromite, et stabilisée par addition d'urée. R. L.

Le dosage des chlorures dans les liquides biologiques par les indicateurs d'adsorption. L'emploi de la dichlorofluorescéine pour la microdétermination volumétrique des chlorures dans les filtrats de zinc des liquides biologiques. Determination of chlorides in biological fluids by the use of adsorption indicators. The use of dichlorofluorescein for the volumetric microdetermination of chlorides in zinc filtrates of biological fluids. SAIFER (A.) et HUGHES (J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 273. — La dichlorofluorescéine à 0,05 % en solution dans l'alcool à 50° permet le dosage des chlorures dans l'urine, le sang total, le plasma, le sérum, le liquide céphalo-rachidien, etc...

0 cm³, 2 d'urine, par exemple, sont additionnés de quelques gouttes d'eau oxygénée, puis mis au bain-marie. Après addition de sulfate de zinc, d'eau et de soude, la solution est refroidie, filtrée, centrifugée, enfin le tube est lavé à l'eau distillée. Il gouttes de dichlorofluorescéine sont ajoutées au filtrat, qui est titré avec le nitrate d'argent; le calcul donne la proportion de chlorures présents.

R. L.

Métabolisme des tissus dans les avitaminoses. II. Effet d'une carence en thiamine. Tissue metabolism in vitamin deficiencies. II. Effect of thiamine deficiency. MUUS (J.), WEISS (S.) et HASTINGS (A. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 303. — Tandis que le tissu ventriculaire des rats normaux consomme à peu près la même quantité d'oxygène que le tissu du diaphragme, le tissu de l'oreillette en utilise deux fois plus. Une carence en thiamine entraîne une diminution du métabolisme tissulaire de l'oreillette, mais il ne se produit aucun changement dans la respiration du tissu ventriculaire. Le métabolisme du tissu du diaphragme est légèrement augmenté.

R. L.

L'anticatalase. Anticatalase. TRIA (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 377. — BATTELLI et STERN ont trouvé dans le sang et les tissus une anticatalase capable de paralyser, par oxydation, l'action de la catalase. Le sérum des lapins ayant reçu en injection intraveineuse ou intrapéritonéale une solution de catalase cristallisée de foie de bœuf, présente, dans le délai d'une semaine, de l'anticatalase précipitant, *in vitro*, la catalase cristallisée de foie de bœuf. La richesse en anticatalase de ce sérum peut être évaluée quantitativement, après précipitation par la catalase et régénération.

R. L.

L'immunochimie de la catalase. Immunochemistry of catalase. CAMPBELL (D. H.) et FOURT (L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 385. — Les auteurs ont étudié l'effet du composé antigène-anticorps sur l'activité de la catalase et la spécificité de l'anticatalase vis-à-vis des différentes catalases. La détermination de l'activité diastasique de la catalase s'effectue par la méthode de VON EULER et JOSEPHSON. Partant du sérum de lapin normal additionné de sérum préparé par injection de catalase, l'activité du précipité catalase-anticatalase est appréciée sur le précipité et sur le liquide surnageant.

R. L.

La réduction électrolytique et le dosage du glutathion oxydé. Electrolytic reduction and determination of oxidized glutathione. DOHAN (J. S.) et WOODWARD (G. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 1, p. 393. — Le glutathion oxydé est dosé sous la forme sulfhydryle, G SH, après réduction. Une méthode électrolytique de réduction permet le dosage par le procédé spécifique de la glyoxalase, dans un appareil comprenant deux béchers, l'un, la cathode, renfermant du mercure et la solution à réduire; l'autre, l'anode, renfermant de l'acide sulfosalicylique. Les dosages s'effectuent sur des extraits d'acide sulfosalicylique de sang total, de sérum, de globules sanguins, de tissus, etc. Normalement, on ne rencontre pas de glutathion oxydé dans le sang et les tissus.

R. L.

Pharmacologie.

Émulsions injectables. PICON (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 2, p. 49-55. — La forme émulsionnée, rarement utilisée jusqu'à pré-

sent en injections hypodermiques, présente l'avantage de soustraire le muscle à l'action brutale d'un composé thérapeutique employé en nature. Il faut cependant que le produit émulsionné puisse s'éliminer avec une certaine rapidité par la circulation sanguine afin de ne pas provoquer des réactions locales tardives. Il faut en outre que l'émulsion soit réalisée aussi parfaitement que possible et avec le minimum d'émulsifiant (exemple : le laurylsulfate de sodium à 1 %).

R. Ca.

De l'existence éventuelle d'un rapport entre les propriétés physiologiques et certains caractères physiques des arsénicaux trivalents. ANTOINE (G.) et RÉGNIER (M^{lle} M.-T.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 201-213. — Les composés arsenicaux en solution à 1 % dans l'eau distillée sont introduits dans la cuve à conductivité. Au moyen d'un potentiomètre, on fait varier la différence de potentiel aux bornes de la cuve. Un milliampèremètre indique l'intensité du courant qui traverse alors la solution. Une courbe est construite en portant les milliampères en ordonnées et les volts en abscisses. A la suite d'une étude approfondie portant sur un grand nombre d'échantillons, les auteurs peuvent conclure que l'établissement des courbes « différence de potentiel-intensité », comme d'ailleurs la détermination de la densité optique, ne permet pas de connaître la valeur des préparations arsenicales. Ces méthodes ne peuvent pas être substituées à l'essai biologique de ces médicaments.

R. Ca

Sur un nouveau test d'activité androgène. — RÉGNIER (M^{lle} M.-T.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 147-153. — Utilisation du *Lebistes reticulatus*, Cyprinodonte vivipare, chez lequel l'injection d'hormone mâle provoque l'apparition des caractères sexuels secondaires caractéristiques du mâle : transformation de la nageoire anale en un gonopode et ensuite apparition de taches brillamment colorées caractéristiques. Description d'une technique de dosage reposant sur cette constatation.

R. Ca.

Recherches biochimiques sur la teinture d'ipéca. ASTRUC (A.), GIROUX (J.) et BARRAU (M^{lle} S.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 185-200. — Par une méthode d'essai biologique reposant sur l'arrêt des mouvements pendulaires de l'intestin grêle isolé, arrêt causé par la céphaline et l'émétine, les auteurs aboutissent aux conclusions suivantes : 1° l'action de la teinture d'ipéca n'est pas complètement en rapport avec l'action d'une teneur correspondante en émétine et céphaline; elle est plus élevée; 2° Pour un même pourcentage d'alcaloïdes totaux, on observe la même action quelle que soit la température à laquelle on a préparé la teinture; les préparations obtenues aux températures de 35° et 50° conservent la même activité physiologique sur l'intestin isolé de lapin. Il ne semble donc pas se produire, dans le cas de l'ipéca, de dédoublement des principes actifs; 3° Aux doses de teinture d'ipéca employées, l'alcool à 70° n'a qu'une action négligeable; 4° Une teinture d'ipéca privée de son alcool et reprise par un volume équivalent de liquide de TYRODE est un peu moins active que la teinture normale.

R. Ca.

Pharmacologie du strontium : action émétique. Intorno alla farmacologia dello stronzio. Azione emetica. BORIANI (A.) et BORIANI (G.). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1939, 68, n° 1, p. 14. — Le chlorure de strontium, employé par la voie endoveineuse, au-dessus d'une certaine dose, provoque, chez le chien, des vomissements en moins de cinq minutes. Ils sont dus à une contraction totale de la paroi stomacale, accompagnée de l'abaissement et de la rigidité du diaphragme.

A. L.

Destinée métabolique des acides N-méthylbarbituriques.

BUTLER (Th. C.) et BUSH (M. T.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 205-243. — Après injections intraveineuses chez les chiens de doses anesthésiques de N-méthylbarbital, de N-méthylphénobarbital et de N, N'-diméthylbarbital, récupération dans l'urine de quantités considérables des acides barbituriques 5,5-disubstitués correspondants. Discussion au sujet de cette déméthylation au point de vue de la durée d'action des acides N-méthylbarbituriques.

Effets inhibiteurs et paralytiques respiratoires de quelques hypnotiques barbituriques et des analgésiques benzéniques.

LEBMAN (A. J.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 235-242. — Le véronal, le phénobarbital, l'amytal et l'évipal déterminent une défaillance respiratoire chez le chien, le chat et le lapin par paralysie centrale, sans signes de dépression périphérique neuro-musculaire du diaphragme comme chez la grenouille et le rat blanc. Le salicylate de soude, l'acide acétylsalicylique et le cinchophène n'exercent que des effets dépresseurs ou paralytiques légers et non directs sur les mécanismes respiratoires centraux et périphériques. Les fortes doses produisent du collapsus circulatoire (arrêt cardiaque) et une défaillance respiratoire due à l'asphyxie. P. B.

Influence de l'âge et du poids des porcs sur la réponse à l'évipan sodique.

DONALD (H. P.) et RAVENTÓS (J.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 383-388. — Les porcs nouveau-nés (âgés de deux à quatre jours et pesant 1 à 2 K°) sont plus sensibles à l'évipan sodique que les porcs plus âgés (2 à 30 K°). Une réponse narcotique constante apparaît avec 20 milligr. par kilogramme d'évipan sodique chez les jeunes porcs entre dix jours (2 K° 6) et quatre-vingts jours (20 K°). P. B.

Effets des doses anesthésiques répétées de barbiturates. I.

Nembutal. HAFKESBRING (R.), GREISHEIMER (E.) et MAGALIAES (H.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 95-98.

Effet de certains barbiturates sur l'absorption d'oxygène et la réduction anaérobie du bleu de méthylène par le foie et le cerveau des rats.

ZORN (C. M.), MUNTWYLER (E.) et BARLOW (O. W.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 326-335. — Inhibition de l'absorption d'oxygène par le foie du rat par les barbiturates suivants : dans l'ordre de leur efficacité ; amytal, pentobarbital, néonal, ortal, phénobarbital, évipal, alurate et dial. Pas d'inhibition quelle que soit la concentration avec le barbital sodique. La réduction anaérobie du bleu de méthylène par le tissu hépatique est très inhibée par les barbiturates à une concentration de 0.1 %. La réduction anaérobie du bleu de méthylène par le cerveau de rat est moins touchée par les barbiturates que celle par le tissu hépatique. P. B.

Action des hypnotiques.

SELLEI (C.) et MAYER (G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **188**, p. 699-743. — La respiration de l'écorce cérébrale, mesurée avec l'appareil de WARBURG, diminue fortement chez le rat blanc après narcose à l'éther, au chloroforme et au chlorure d'éthyle ; ces narcotiques n'influencent pas le thalamus ni la substance blanche. L'évipan diminue la respiration de la substance blanche, en particulier celle du thalamus, mais n'agit pas sur celle de l'écorce cérébrale. Chez les animaux tués par narcose, le quotient respiratoire du bulbe est fortement diminué par l'éther

et le chloroforme et n'est pas modifié par l'évipan. Une narcose au chloroforme de quarante minutes de durée diminue les échanges gazeux du foie du rat; l'éther et l'évipan sont inactifs à ce point de vue, ils déterminent trente minutes après la fin de la narcose une augmentation de la respiration. La respiration des cellules hépatiques de l'animal intoxiqué par le phosphore est plus faible que la normale. L'activité des cellules hépatiques, au point de vue des échanges gazeux, diminuée par le phosphore, est ensuite paralysée par le chloroforme et augmentée par l'éther et l'évipan. La respiration du cœur gauche diminue après narcose au chloroforme et à l'éther et celle du cœur droit diminue après narcose à l'évipan intraveineux. P. B.

Actions d'échanges entre le pyramidon et les hypnotiques. ZIFF (K.) et EDDING (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 188, p. 714-720. — Dans le domaine des doses toxiques, le médinal et le pyramidon en administration intraveineuse continue, n'agissent pas d'une façon antagoniste, mais additive. L'action narcotique du médinal, du noctal, de l'acide furfurylisopropylbarbiturique et de l'acide allylisopropylbarbiturique n'est pas influencée dans un sens antagoniste par les doses non toxiques de pyramidon. Les doses équinarcotiques des acides barbituriques précédents ne sont pas également influencées dans leur action par les mêmes doses de pyramidon. L'affaiblissement de l'action narcotique est plus marquée en administration *per os* de médinal et de pyramidon qu'en injection intraveineuse. P. B.

Contribution à l'explication des actions excitantes de la quinine à la suite d'une désinhibition. STARKENSTEIN (E.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 146-167. P. B.

Étude des dérivés du carbazol. I. Amino-carbazols. EDDY (N. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 294-307. — Le carbazol est seulement légèrement déprimeur chez le chat et non analgésique. Les amino-carbazols sont plus déprimeurs que le carbazol et possèdent habituellement une action analgésique. Les plus actifs sont les 1-amino et 3-amino-carbazols. L'introduction d'un second substituant sur le noyau sous forme d'un groupement aminé primaire, secondaire ou tertiaire diminue l'activité du corps qui en résulte. D'autre part, l'introduction d'un second substituant sous forme d'un groupement méthyle, éthyl ou acétyl sur l'azote augmente l'activité particulièrement au point de vue de l'analgésie. P. B.

Étude des dérivés du carbazol. II. Amino-alcools du tétrahydro-carbazol. EDDY (N. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 308-317. — Étude de 3-amino-alcools et de quatre dérivés du tétrahydro-carbazol, au point de vue de leur action analgésique. Les deux corps les plus actifs, 2-(3-diéthylamino-1-hydroxy-n-propyl)-9-méthyl-carbazol (n° 421) et 1-hydroxy-2-diméthylamino-méthyl-9-méthyl-1, 2, 3, 4-tétrahydro-carbazol (n° 420) ont une dose minima active plus faible et une durée d'action analgésique plus grande que les dérivés du phénanthrène et du dibenzofurane étudiés par l'auteur. P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		Henri LECLERC. La pharmacologie de la gomme ammoniacque, <i>Dis-erneston gummiferum</i> Jaub. et Spach.	81
M. MASCRÉ et A. OTTENWÆLDER. — Recherches sur le <i>Leucaena glauca</i> Benth. (Mimosées).	65	Revue de Chimie organique :	
Jean RAGNIER et Suzanne LAMBIN. Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (à suivre)	71	Georges PETIT. Les arsines (suite).	88
Ivan BERTRAND et Raoul LECOQ. — Etude des lésions nerveuses périphériques observées au cours des déséquilibres alimentaires d'origine lipidique et d'origine protidique.	78	Notices biographiques :	
		Le Professeur Paul GRÉLOT (1868-1940), par A. MEUNIER	106
		Edmond-Emile BLAISE (1871-1939), par M. SOMMELET.	111
		Bibliographie analytique :	
		1 ^o Livres nouveaux, Thèses	117
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes.	119

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Recherches sur le « *Leucaena glauca* » Benth. (Mimosées).

Le *Leucaena glauca* Benth., originaire de l'Amérique tropicale et des Antilles, est maintenant répandu dans toutes les régions chaudes du globe. Il est, en effet, utilisé comme arbuste d'ombrage et plante brise-vent, comme engrais vert et comme plante fourragère. C'est surtout dans les plantations de caféiers et de théiers qu'il est utilisé comme plante d'ombrage, surtout en Indochine, sous le nom de **lamtoro**. En tant que plante fourragère, il présenterait un inconvénient : il provoquerait, chez les Equidés et chez le porc, la chute des poils ou des soies. Ce fait a été signalé par plusieurs auteurs, mais ne semble pas avoir été observé de façon absolument générale. On a signalé l'emploi des graines comme succédané du café et comme vermifuge contre les *Ascaris*. A ce dernier point de vue, les

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

type 5, avec 10 étamines libres ou très peu soudées à la base, effectués avec des graines déjà anciennes.

La plante est un arbuste de 1 à 4 m., à feuilles bipennées. Les inflorescences sont des capitules globuleux. L'aspect général rappelle assez bien celui des mimosas et des acacias avec lesquels le genre *Leucaena* a été souvent confondu. Les fleurs sont régulières, sur le type 5, avec 10 étamines libres ou très peu soudées à la base.

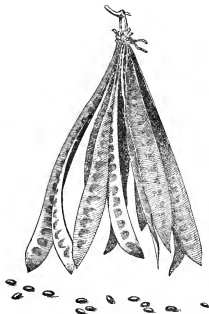


FIG. 1. — Un groupe de fruits mûrs de *Leucaena glauca* Benth.

Les valves de la gousse sont minces, parcheminées et, par la dessiccation, les graines se détachent facilement.

(Réduit des 3/5*).

L'androcée diplostémone différencie nettement le genre *Leucaena* du genre *Acacia* ; la disposition pentamère de sa fleur le différencie du genre *Mimosa*. Il n'y a qu'un carpelle, multiovulé.

Le fruit est une gousse aplatie, rectiligne, coriace, uniloculaire (fig. 1). Les graines ressemblent beaucoup à de grosses graines de lin. Elles mesurent 7×4 mm. environ. Elles sont elliptiques, aplaties, un peu atténuées à la base. Le tégument, épais, brun, se détache facilement de la graine gonflée dans l'eau, grâce à la présence d'une couche mucilagineuse qui le sépare des cotylédons (fig. 2 et 3).

L'étude histologique de la graine montre successivement :

1° Un tégument, comprenant une rangée de cellules palissadiques allongées, à lumen triangulaire, puis une assise de cellules lignifiées en forme de T renversé, enfin plusieurs couches de cellules allongées tangentiellement, fortement sclérifiées (fig. 3) ;

2° Entre le tégument et les cotylédons, se trouve une région mucilagineuse, formée de cellules à parois fortement gonflées vers l'extérieur, puis, vers l'intérieur, de restes de cellules écrasées. Ces éléments représentent l'albumen (fig. 2 et 3) ;

3° Les cellules des cotylédons, privées d'amidon, renferment des granulations d'aleurone et des globules huileux.

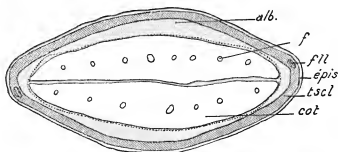


FIG. 2. — Dessin schématique d'une section de la graine de *Leucaena glauca* Benth.

Epis., épisperme; *t. scl.*, tissu scléreux; *f. l. l.*, faisceau libéro-ligneux; *alb.*, albumen; *cot.*, cotylédon, *f.*, faisceau cotylédonaire.

(Grossissement = 24 diamètres).

C'est la composition chimique de ces graines, sur laquelle on ne possédait que quelques indications, que nous avons poursuivie.

La graine de *Leucaena glauca* renferme un principe particulier, de nature aminophénolique, le *leucaenol*.

Pour l'extraire, on fait digérer les graines grossièrement pulvérisées, dans l'eau, additionnée d'un peu de bisulfite de sodium pour éviter la coloration du leucæmol par oxydation. Les liqueurs obtenues sont fortement mucilagineuses. On passe sur un linge, puis, on verse la liqueur encore chaude dans quatre à cinq fois son volume d'alcool à 90°. Le mucilage précipite. On filtre aussitôt sur un linge, le plus rapidement possible, pour éviter une perte en leucæmol, à peu près insoluble dans l'eau et d'autre part lentement adsorbé par le mucilage. Les liqueurs aqueuses sont ensuite distillées. A concentration convenable, elles abandonnent par cristallisation un dépôt de leucæmol, souillé de substances étrangères. On purifie par des cristallisations répétées en dissolvant dans l'eau bouillante et laissant refroidir. Il faut de nombreuses reprises pour obtenir un produit ne retenant plus que des traces infimes de matières minérales.

Le leucænol est parfaitement cristallisé : il est incolore ou très légèrement coloré en rose chair. Il fond (produit à 0,50 p. 1.000 de cendres) à 285-287°.

Il est soluble dans 100 à 110 parties d'eau à l'ébullition, dans 500 à 600 parties à la température ordinaire. Il est très peu soluble (pratiquement insoluble) dans l'alcool à 95°, un peu plus soluble dans les

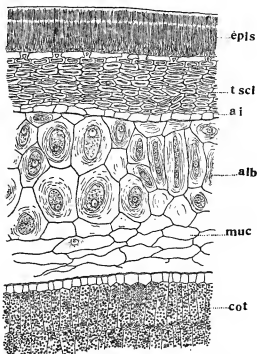


FIG. 3. — Section de la graine de *Leucæna glauca* Benth.

Epis., épisperme; *t. scl.*, tissu scléreux; *a. i.*, assise interne du tégument séminal; *alb.*, albumen; *muc.*, mucilage; *cot*, cotylédon
(Grossissement = 14 diamètres).

alcools de titre plus faible, insoluble dans l'acétone, l'éther sulfurique, le benzène. Il se dissout facilement dans l'eau en présence des acides, des alcalis, des alcalino-terreux, des carbonates alcalins et même du bicarbonate de sodium, ou, à l'ébullition, en présence des carbonates de Ca et de Ba.

Le leucænol donne avec Cl_3Fe une coloration violacée intense, sensible encore avec II gouttes de solution à 1 p. 1.000. Il colore en bleu le réactif phosphotungstique de FOLIN. Il donne avec l'acide

sulfanilique, le nitrite de sodium et l'ammoniaque, une coloration rouge. La ninhydrine donne une réaction colorée positive.

Par l'ensemble de ses solubilités et de ses réactions, le leucæmol se comporte comme un corps possédant la fonction amine et la fonction phénol.

La solution dans ClH précipite par les acides silicotungstique et phosphotungstique, mais seulement pour une concentration de l'ordre de 2 à 3 %. Elle ne précipite pas par les réactifs de MAYER, de BOUCHARDAT, ni par l'acide picrique.

D'après les résultats des combustions, le leucæmol correspond à la formule $(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2\text{N})$; le poids moléculaire n'a pu en être déterminé, en raison de son insolubilité dans les solvants usuels.

Le *mucilage* est toujours obtenu un peu coloré par le leucæmol. La graine en livre de 12 à 14 %. Il n'a pas de pouvoir rotatoire, ni de pouvoir réducteur. L'étude des produits de son hydrolyse acide a permis d'y caractériser : *mannanes* (= 44 %, en mannose), *galactanes* (27 %) et *xylanes* (3 %). Ce mucilage donne la réaction des acides uroniques à la naphthorésorcine. Il appartient au groupe des mannogalactanes de diverses Légumineuses, étudiés par E. BOURQUELOT et H. HÉRISSEY.

L'étude des *sucres* a été faite par la méthode biochimique de BOURQUELOT. Les résultats, que nous ne rapportons pas en détail ici, permettraient de conclure à la présence de saccharose et, très probablement, de stachyose. Cependant, tous les essais faits pour obtenir des sucres à l'état cristallisé sont d'abord restés infructueux. Récemment, H. HÉRISSEY et M. MASCRÉ ont pu isoler le stachyose à l'état cristallisé.

Les graines de *Leucaena* renferment 5 à 6 % d'*huile*. Les acides ont été caractérisés. Ce sont, pour les acides non saturés : des traces d'acide linoléique, 14 % environ d'acide linoléique et 86 % d'acide oléique ; pour les acides saturés : les acides stéarique et arachidique. Il n'y a pas d'acides-alcools.

De l'insaponifiable de l'huile, on a pu isoler un *stérol* cristallisé que ses constantes et celles de son benzoate et de son acétate rapprochent du sitostérol- β .

Les *protides* ont été extraits en bloc et fractionnés. La soude à 0,50 %, qui donne le taux d'extraction le plus élevé, enlève à l'amande près de 21 % de protéines (par rapport au poids sec). La solution de ClNa à 10 % en extrait près de 21 % ; l'eau toluénée seulement 2,25 %. On a pu séparer une globuline contenant 15,30 %

de N et 1,28 % de S. La teneur en protéines totales est de même ordre que chez les graines couramment utilisées dans l'alimentation : pois, fève, haricot. Elles sont constituées par un mélange de globulines, albumines et glutélines.

L'étude des *combinaisons phosphorées* a conduit aux résultats suivants, pour 100 gr. de graines :

P ₂ O ₅ total.	570	milligrammes.	
comprenant :			
P ₂ O ₅ lipidique.	124	—	(21,7 % du P ₂ O ₅ total).
P ₂ O ₅ nucléoprotidique. . . .	400	—	(17,5 %).
P ₂ O ₅ phytinique.	170	—	(29,8 %).
P ₂ O ₅ minéral :			
des orthophosphates . . .	50	—	(8,8 %).
des pyrophosphates. . .	7,5	—	(1,3 %).
P ₂ O ₅ indéterminé	419	—	(20,8 %).

Les *cendres totales* représentent 4,45 % du poids sec ; dans celles-ci on a dosé

Cl, SO₂, P₂O₅, SiO₂, Fe, Ca, Mg, K, Na.

On a caractérisé enfin les *diastases* suivantes : oxydase, séminase, uréase (la graine en est riche), l'émulsine (peu active), la phosphatase.

Cette analyse de la graine de *Leucaena*, qui, sur quelques points, exigerait encore un complément de recherches, montre que, privée d'amidon, assez pauvre en glucides, pauvre en huile, elle est assez riche en protéides. Elle renferme d'autre part un principe spécial, nouveau, le leucénol, intéressant au point de vue biochimique. On a vu que l'emploi du *Leucaena* dans l'alimentation des animaux ne serait pas sans quelques inconvénients. On peut se demander si le leucénol en est responsable.

(Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

M. MASCRÉ,
Professeur à la Faculté de Pharmacie.

A. OTTENWAEELDER,
Docteur en pharmacie.

BIBLIOGRAPHIE

- M. MASCRÉ. Le leucénol, principe défini retiré des graines de *Leucaena glauca* Benth. C. R. Ac. Sc., 1937, 204, p. 890-892.
A. OTTENWAEELDER. Recherches botaniques et chimiques sur le *Leucaena glauca* Benth. Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Paris, 1939.
H. HÉNUSSEY et M. MASCRÉ. Communication à la Société de Pharmacie de Paris ; séance du 3 juillet 1940. J. de Pharm. et de Chim., 1940, 9^e s., 1, p. 358.

Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates. (Suite.)

C. — ACTION DU CAMPHRE SUR LE CŒUR EN ÉTAT D'INHIBITION.

1° Recherches sur le cœur d'animaux à sang froid.

a) Les expériences précédentes avaient surtout démontré l'action paralysante des doses fortes de camphre, les expériences suivantes allaient démontrer indiscutablement l'action favorable, excitante, des doses faibles.

En 1876, HARNACK et WITKOWSKI (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 5, p. 40) montrèrent que, chez les grenouilles intoxiquées par le camphre, un arrêt du cœur ne peut être obtenu ni par excitation du vague, ni par administration de muscarine. Ils constatèrent parallèlement, cette fois sur animal normal, que l'arrêt du cœur, produit par la muscarine, pouvait être levé, au moins en bonne partie, sous l'action de vapeurs de camphre. Ce fait fut vérifié par PELLACANI (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883, 17, p. 369) qui, lui, utilisa l'huile camphrée. HARNACK et WITKOWSKI, à la suite de leurs essais et, en tenant compte de diverses considérations, admirèrent que, dans le cas d'intoxication par la muscarine, l'action favorable du camphre s'exerce par excitation directe du muscle cardiaque et particulièrement par celle du ventricule.

Dans les années suivantes, MAKI (*Inaug. Diss.*, Strasbourg, 1884) réussit, par emploi du camphre, à rétablir le fonctionnement de cœurs lésés par application de sels de cuivre et SCHMIEDEBERG (*Grundriss der Arzneimittellehre*, 2 Aufl., 1888, p. 122) signala que le camphre pouvait lever certaines paralysies cardiaques.

b) Mais ce fut surtout à propos de l'action paralysante, narcotique, produite sur le cœur par l'hydrate de chloral, qu'apparut sans discussion possible l'action favorable du camphre.

En 1905, A. BÖHME (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1905, 52, p. 346) signala que le camphre exerce un véritable antagonisme vis-à-vis du chloral. Injectant, dans le sac lymphatique d'une grenouille, 0 gr.,01 à 0 gr.,04 d'hydrate de chloral, et obtenant ainsi un ralentissement net et prolongé du cœur, cet auteur appliqua, sur le cœur mis à nu, soit de l'huile camphrée, soit une solution physiologique saturée de camphre, et constata que les battements s'accéléraient immédiatement et devenaient, parfois, deux ou trois fois plus rapides. Procédant alors au lavage du cœur, ainsi partiellement rétabli, il constata qu'apparaissait à nouveau la cadence lente, caractéristique de l'action

du narcotique. Ce dernier point avait son importance car il devenait possible, après lavage, de procéder à une deuxième application de camphre.

L'auteur refit ces expériences sur des cœurs de grenouille isolés, et perfusés.

Dans un premier temps, il ajoutait à la solution physiologique 0 gr.,08 à 0 gr.,09 % d'hydrate de chloral et, dans un deuxième temps, il mettait en expérience des solutions de camphre à 1 p. 20.000 et même à 1 p. 60.000. Il réussit, ainsi, à obtenir une accélération des battements et un accroissement considérable de leur volume. Ce fait fut observé, même si le camphre était ajouté à la solution de chloral, et même dans le cas d'inhibition complète, par ce dernier corps, des contractions cardiaques. Les essais les plus favorables furent obtenus par application externe de la solution camphrée.

LANGAARD et MAAS (*Therap. Monatshefte*, 1907, **21**, p. 573), HAE-MÆLÆINEN (*Skand. Ach. f. Physiol.*, 1908, **21**, p. 64), BACHEM (*Med. Klinik*, 1915, n° 15) mettant en expérience, après action d'hydrate de chloral, les trois sortes de camphre, confirmèrent, d'une façon générale, les résultats de BÖHME. Il en fut de même pour CNUDO (*Arch. int. Physiol.*, 1928, **20**, p. 225), qui mit en évidence, sur le cœur isolé de grenouille, l'antagonisme d'une part de l'action dépressive des fortes doses de chloral et de l'action excitante des faibles doses de camphre, et d'autre part de l'action dépressive des fortes doses de camphre et de l'action excitante des faibles doses de chloral, et également pour LEYDEN et v. DEN VELDEN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1916, **80**, p. 24). Ces derniers auteurs, travaillant dans des conditions précises, avec des doses soigneusement calculées de chloral, obtinrent des ralentissements réguliers du rythme (par exemple : de 40 à 7-10 battements par minute, avec des doses de 0 gr.,005 pour 10 gr. de poids de grenouille), puis, par application extérieure d'huile camphrée, ou mieux de camphre dissous dans un sérum animal, mirent en évidence des accélérations immédiates et durables. R. GOTTLIEB (*Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 1923, I, p. 1147) apporta de son côté des résultats analogues.

Pourtant, JOACHIMOGLU (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, **80**, p. 259), travaillant sur cœur de grenouille, dans des conditions comparables à celles de BÖHME, ne parvint pas toujours à revivifier l'organe. PLANT (*J. of Pharmacol.*, 1914, **5**, p. 513-571), de son côté, constata parfois que ce rétablissement n'était que passager. Il en fut de même, tout récemment, pour CHRISTENSEN et LYNCH (*J. of amer. pharmac. Assoc.*, 1937, **26**, p. 786). Par ailleurs, LIPPENS (*Ann. Soc. Sc. méd. Bruxelles*, 1907, **46**, p. 275), mettant en expérience un cœur

de tortue en survie, ne réussit pas, après intoxication par le chloral et sous l'influence du camphre, à obtenir d'accélération du rythme des pulsations. Il constata, cependant, une augmentation de l'amplitude des contractions et confirma certaines observations faites par BÖHME et LANGAARD et MAAS, d'après lesquelles les irrégularités de fonctionnement du cœur, produites par l'hydrate de chloral, disparaissent après application du camphre. Ce fait, plus tard, fut également reconnu par SASAKI (*Mitt. Med. Fak. Univ. Kyushu Fukuoka*, 1921, **6**, p. 129).

c) Une autre série d'importants résultats fut également obtenue sur des cœurs de grenouille intoxiqués par la strophantine ou par les produits digitaliques :

FRÖHLICH et GROSSMANN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, **82**, p. 177) montrèrent, sur cœurs *in situ* ou isolés, que le camphre, à des concentrations comprises entre 1 p. 1.000 et 1 p. 10.000, s'il s'agissait d'application à l'extérieur, et à des concentrations plus faibles que 1 p. 10.000 s'il s'agissait d'application à l'intérieur, était capable de remettre en mouvement les organes complètement arrêtés en systole, par la strophantine ou la digitaline. De plus, ces auteurs apportèrent des données précises sur le mécanisme, dans ce cas particulier, de l'action favorable du camphre. C'est ainsi, que d'après eux, la diminution de la tonicité systolique du muscle cardiaque représente l'une des premières phases de l'action, puis, doivent intervenir une augmentation de la production et de la transmission de l'excitation du sinus et des oreillettes au ventricule, et, enfin, un certain accroissement de la contractilité du muscle cardiaque. A. v. KONSCHegg (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913, **71**, p. 251) montra, par ailleurs, que l'action du camphre se manifeste d'abord au niveau du nœud sinusal.

d) Rappelons que d'autres essais ont été effectués, avec plus ou moins de succès, sur des cœurs inhibés par d'autres toxiques.

C'est ainsi que JOACHIMOGLU (*l. c.*), par application de camphre, ne réussit pas à vaincre les inhibitions cardiaques produites par les acides arsénique, cyanhydrique, carbonique ou par le chloroforme. Par contre, LEYDEN et v. DEN VELDEN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1916, **80**, p. 24), dans le cas d'intoxication par cette dernière substance, réussirent à obtenir une réanimation du cœur.

A. CHIOBO (*Arch. int. Physiol.*, 1929, **31**, p. 89) étudiant l'influence du camphre sur l'inhibition, par le salicylate de sodium, du cœur de grenouille ou de crapaud, isolés et *in situ*, constata que les doses moyennes ou fortes de camphre s'opposent à l'action produite par les faibles concentrations de salicylate, mais que, par contre, l'antagonisme des faibles concentrations de camphre vis-à-vis de l'action

toxique de fortes concentrations de salicylate de sodium restait fort douteuse.

S. F. GOMES DA COSTA (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, p. 332) étudia, sur des cœurs de grenouille, fatigués par des doses paralysantes de pituitrine, l'action de différents camphres isomères. Il semble qu'à la concentration de 1 p. 10.000, il ait obtenu des actions excitantes. Il a, par ailleurs, montré qu'en absence de Ca les camphres n'exercent aucune de leurs actions, alors que l'absence du K n'empêche ni l'excitation ni la paralysie du cœur sous l'influence des doses faibles, ou fortes de camphre.

E. BÜLBRING (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **152**, p. 257) a montré, sur cœur de grenouille perfusé et lésé par suppression du Ca ou par intoxication par le chloral, que le camphre est inactif contre les effets de la suppression du Ca, alors que, conformément à ce que nous avons vu plus haut, il est actif contre le chloral à des concentrations très faibles, de l'ordre de 1 p. 100.000 à 1 p. 50.000.

Enfin, F. HENDRYCH (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, **182**, p. 738) travaillant sur des cœurs de grenouille isolés, inhibés par des solutions de sels de potassium (KCl à 0 gr.,1, 0 gr.,2 p. 100) n'a pas réussi, par application du camphre à 1 p. 1.000 ou à 1 p. 10.000 en solution de RINGER, à constater d'action stimulante.

2° Recherches sur le cœur d'animaux à sang chaud, en état d'inhibition toxique.

Parallèlement aux résultats favorables, obtenus à l'aide de doses faibles de camphre, sur cœurs d'animaux à sang froid, inhibés par actions toxiques, d'autres résultats de réanimation cardiaque ont été mis en évidence sur cœurs d'animaux à sang chaud, placés dans les mêmes conditions.

Ph. ELLINGER (d'après R. GOTTLIEB : *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 1923, I, p. 1147), travaillant sur cœur de lapin en survie, montra qu'un traitement préalable avec une faible dose de camphre empêche le ralentissement des pulsations que la muscarine produit dans les conditions normales. O. LOEWI (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912, **70**, p. 323) mit en évidence qu'une injection de camphre, faite au lapin, diminue l'effet d'une excitation du vague (*),

6. W. STROSS (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1922, **95**, p. 304) qui, sur la grenouille, a retrouvé le fait signalé pour les animaux à sang chaud par O. LOEWI et pour les grenouilles par HARNACK et WITKOWSKI (voir plus haut), s'élève contre l'interprétation qui est donnée de ce phénomène. Pour la plupart des pharmacologues, pour GOTTLIEB en particulier semble-t-il (*Handb. d. exp. Pharmak.*, 1923, I, p. 1147), l'affaiblissement de l'action du vague est expliquée comme due

à des doses, pour lesquelles la fréquence des pulsations et la pression sanguine ne sont pas influencées. On retrouvait donc, ainsi, sur animaux à sang chaud, des résultats analogues à ceux déjà trouvés sur la grenouille.

G. LEONE (*Arch. di Farmac. speriment.*, 1916, **21**, p. 370-399) réussit également, dans le cas de cœurs de lapins en survie, intoxiqués par l'hydrate de chloral, à ramener, après administration du camphre, le volume et la fréquence des pulsations à leur niveau normal. Mais, dans ces expériences sur lapins, ou sur chats, on se heurtait aux difficultés, signalées plus haut, dues à l'extrême sensibilité des cœurs de ces animaux, non seulement aux poisons cardiaques utilisés, mais encore au camphre. A. FRÖHLICH et L. POLLAK (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1920, **86**, p. 104) eurent donc, à nouveau, profit à utiliser le rat, animal plus résistant à l'intoxication cardiaque.

Ces auteurs, diminuant la vitalité de cœurs de rats en survie, par le froid (24°), par le chloroforme, l'yohimbine, ou des substances digitaliques, virent, sous l'influence de perfusions avec du sang glucosé, camphré aux concentrations de 1 p. 1.000 à 1 p. 10.000, se produire, régulièrement, un accroissement de la fréquence des pulsations, et, dans les cas d'arythmie, une régularisation des battements. Ils étudièrent, même, plus avant, le mécanisme de cette réanimation du cœur et ils montrèrent, d'une part, que les phénomènes sont également visibles sur cœurs atropinés, d'autre part (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1920, **86**, p. 127) que ces actions favorables ne sont pas une simple conséquence d'une meilleure alimentation du cœur produite par la dilatation, due au camphre, des vaisseaux coronaires. Les auteurs admirent finalement qu'il y avait réanimation cardiaque par amélioration de l'excitation automatique du cœur.

Cette opinion avait du reste déjà été discutée par d'autres auteurs. Ainsi, O. LOEB (*Verb. d. d. Kongress. f. innere Medizin*, Wiesbaden, 1911, p. 334), par une technique voisine des précédentes, sur des cœurs en survie de chats et de lapins, réussit à observer, de façon directe, l'influence exercée par le camphre sur la production de l'excitation dans la région du sinus. Produisant aux embouchures des veines caves, par application de sels biliaires ou de chloroforme, un ralentissement net de la fréquence des battements, l'auteur, par une application ultérieure, faite au même endroit, d'une solution de chlorure de sodium physiologique saturée de camphre, obtint un accroissement de la fréquence. De son côté, VAN EGMOND (*Pflüger's Arch.*, 1920, **180**, p. 149), dans des expériences où il provoquait, chez

à une stimulation, produite par le camphre, de l'excitation automatique du cœur ou à une augmentation de la contractilité du muscle cardiaque. W. SROSS, tout au contraire, y voit une simple paralysie du nerf produite par le camphre.

le chien, un blocage du cœur total au moyen d'une ligature du faisceau de Hiss, a pu montrer, dans quelques cas, que le camphre stimulait, ou paraissait stimuler la production des mouvements automatiques du ventricule. Par contre, dans une autre série d'expériences, effectuées sur cœur de lapin en survie, VAN EGMOND n'a pas réussi à démontrer, sous l'influence du camphre, l'amélioration de la transmission de l'excitation de l'oreillette au ventricule après lésion du faisceau de Hiss, provoquée par application de sels de cuivre.

Enfin, signalons que, dans des expériences que nous étudierons plus loin, J. LÉVY et A. BEAUNE (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1932, **39**, p. 217) ont constaté l'antagonisme des sels de K ionisés et de divers camphosulfonates sur des cœurs de chiens *in situ*.

3° Discussion des essais effectués sur cœurs en état d'inhibition toxique.

De l'ensemble de ces travaux, même de ceux dont les auteurs font montre de quelques restrictions, se dégage la notion précise que le camphre guérit ou protège le cœur contre une action toxique, tout au moins contre celles du chloral, des substances du type digitalique, de la muscarine, de la pituitrine.

Il faut, cependant, remarquons-le, pour bien voir le phénomène, prendre certaines précautions qui ont été particulièrement précisées pour l'action du chloral. C'est ainsi qu'il est nécessaire de réaliser une certaine proportionnalité entre le poison et l'antidote, et d'éviter l'action de doses trop fortes, non seulement du toxique cardiaque, mais encore du camphre, particulièrement lorsque cette dernière substance est administrée non pas à l'extérieur du cœur, en instillation, mais ajoutée au liquide de perfusion interne de l'organe.

Des concentrations très faibles, de l'ordre de celles que nous avons signalées plus haut (1 p. 10.000 à 1 p. 20.000), dont l'action favorable reste difficile à voir sur le cœur normal, se montrent particulièrement efficaces, sans présenter de risques de surdosage, sur le cœur intoxiqué par le chloral. D'autre part, nous verrons, plus loin, exposées à propos de nos propres essais, les conceptions de HENDRYCH, sur la nécessité de bien choisir l'agent inhibiteur et de définir précisément les doses appliquées et la durée d'action. On peut admettre, enfin, que l'influence favorable du camphre sur les cœurs d'animaux à sang chaud (et en particulier sur le cœur de rat) inhibés par différents toxiques, a été démontrée de façon aussi concluante que sur les cœurs d'animaux à sang froid.

D. — ACTION DU CAMPHRE SUR LE CŒUR EN ÉTAT DE FIBRILLATION.

Les premiers, SELIGMANN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1905, **52**, p. 333) et GOTTLIEB (*Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1905, **2**, p. 384), sur des cœurs de chats, en survie, montrèrent qu'une perfusion préalable avec une solution camphrée empêchait la production des fibrillations, si faciles, cependant, à produire, à l'état normal, par stimulation directe par des courants d'induction appropriés. Ces mêmes phénomènes furent également constatés sur le chien. Les auteurs cités plus haut montrèrent, également, sur des cœurs en survie, de chats et de lapins, que les fibrillations spontanées étaient supprimées par le camphre.

Ces résultats furent discutés par HERING (*Zentralbl. f. Physiol.*, 1905, **19**, n° 5), par WINTERBERG (*Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1906, **3**, p. 182) et, plus près de nous, par K. VAN DONGEN (*Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1936, **54**, p. 252). Mais ils furent confirmés par S. KLEMPERER (*Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1907, **4**, p. 389), par TURRETINI (d'après SAVY : *Traité de Thérapeutique clinique*, MASSON, édit., Paris, 1940), puis par BORUTTAU (*Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1919, **20**, p. 44) qui apporta des résultats particulièrement précis.

Ce dernier auteur, constatant la difficulté de production des fibrillations lorsque le cœur est perfusé avec une solution de RINGER exempte de calcium et surchargée en ions potassium, rapprocha l'action antifibrillante du camphre de la même action produite par le potassium. Ce dernier point, déjà reconnu par HERING, présente pour nous un net intérêt, car on sait, depuis les travaux de KOLM et PICK (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1920, **185**, p. 235) que les sels de potassium ont la propriété d'exciter les centres directeurs du sinus. Les travaux de BORUTTAU viennent donc à l'appui de l'hypothèse que nous avons exposée plus haut.

À côté de ces expériences effectuées sur animaux à sang chaud, d'autres essais, du même ordre, furent effectués sur animaux à sang froid :

KLEMPERER (*Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther.*, 1907, **4**, p. 389), FRÖHLICH et GROSSMANN (*Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1917, **82**, p. 177) mettant en expérience des cœurs de grenouille, qui réagissent à la stimulation faradique non plus par des fibrillations mais par des palpitations, montrèrent que ces palpitations peuvent être supprimées par administration d'une solution de RINGER additionnée de camphre dans la proportion de 1 p. 1.000.

Cependant, cette action favorable du camphre est difficile à comprendre si l'on admet, comme le font la plupart des physiologistes,

que les vibrations cardiaques sont, elles-mêmes, dues à un accroissement de l'excitation du cœur. Elle se comprendrait plus facilement, par la notion d'une stimulation cardiaque due au camphre, si nous admettions, comme l'a fait DE BOER (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1920, 178, p. 1) et comme l'ont confirmé FRÖHLICH et GROSSMANN (*Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1921, 89, p. 1) que les vibrations cardiaques sont dues à un état relatif d'épuisement du cœur. Ces derniers auteurs ont non seulement défini sur cœur de grenouille, dépourvu de sang et fonctionnant à vide, les conditions les meilleures pour faire apparaître les palpitations sous l'influence de l'excitation électrique et pour les faire disparaître sous l'influence du camphre, mais ils ont encore montré que, dans le cas d'intoxication du cœur par l'aconitine, avec production d'un stade d'irrégularité et de palpitation, une application de camphre atténuée fortement, là encore, les symptômes morbides.

On voit donc que l'on peut considérer comme démontrée l'action antagoniste du camphre vis-à-vis des palpitations et des fibrillations cardiaques, non seulement si elles proviennent de stimulations physiques externes, mais encore si elles sont dues à l'administration interne d'un toxique.

(A suivre.)

Jean RÉGNIER,

Maître de conférences
à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Suzanne LAMBIN,

Docteur ès sciences,
Assistant à la Faculté de Pharmacie.

Etude des lésions nerveuses périphériques observées au cours des déséquilibres alimentaires d'origine lipidique et d'origine protidique.

Ayant précédemment cherché à caractériser les altérations anatomiques des nerfs périphériques liées à l'évolution du déséquilibre glucidique aigu provoqué chez le pigeon avec un régime renfermant 66 % de galactose ⁽¹⁾, nous avons montré l'existence d'une dégénérescence cylindraxile très nette, contrastant avec la discrétion de l'atteinte myélinique, alors que les altérations du cylindraxe et de la myéline vont de pair dans l'avitaminose B ⁽²⁾. Nous avons voulu

1. I. BERTRAND et R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, 206, p. 958, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, 45, p. 394.

2. I. BERTRAND, A.-F. LIBER et M^{me} L. RANDOIX. *Arch. Anatom. micr.*, 1934, 30, p. 297.

voir si des altérations du même ordre s'observent dans les déséquilibres d'origine lipidique ou protidique, obtenus avec les régimes riches en huile de ricin ou en peptone de muscle dont nous reproduisons ci-après la composition centésimale :

	RÉGIME PRODUCTEUR	
	de déséquilibre lipidique	de déséquilibre protidique
Peptone de muscle.	25	82
Graisse de beurre	4	4
Huile de ricin	50	0
Mélange salin d'OSBORNE et MENDEL.	6	4
Agar-agar	10	8
Papier filtre	2	2
Paraffine.	3	0

Pour cela, des pigeons adultes, de 350 gr. environ, reçurent respectivement soit 15 ou 20 gr. du régime à 50 % d'huile de ricin, complétés par addition quotidienne de 0 gr.,75, 3 gr. ou 4 gr. de levure de bière desséchée, soit 20 gr. du régime à 82 % de peptone pancréatique de muscle, complétés par addition quotidienne de 1 gr. de levure. Les sujets dont nous pûmes constater les crises furent sacrifiés par décapitation, vingt-quatre heures après le dernier gavage, et les nerfs périphériques, spécialement les sciatiques, furent examinés avec les précautions habituelles (²).

DÉSÉQUILIBRE LIPIDIQUE. — Nous prendrons comme type le pigeon 3766, recevant quotidiennement 15 gr. de régime et 3 gr. de levure, tué au vingtième jour. L'imprégnation suivant la technique de GROS-BIELCHOWSKY donne des préparations d'un aspect médiocre et peu satisfaisant à l'œil. Si tous les cylindraxes sont identifiables, il n'en est pas un dont l'imprégnation soit correcte. Le noircissement argentin se fait irrégulièrement, par tronçons ou par bandes marginales. Le reste du cylindraxe prend une coloration jaunâtre et un aspect finement granuleux. Dans quelques cas même, on distingue, sur les segments mal imprégnés, la striation longitudinale neurofibrillaire.

Le calibre des cylindraxes est généralement supérieur à la normale, mais varie d'un segment à l'autre, offrant un aspect moniliforme. Les renforcements de l'imprégnation, quand ils coïncident avec des portions renflées, donnent aux neurites un aspect comparable à celui d'une canne de bambou. La surface du cylindraxe n'est qu'exceptionnellement lisse ; elle se recouvre d'abondantes épines et d'excroissances latérales. Au niveau de quelques segments à peine imprégnés, on reconnaît une ébauche des bandes transversales et longi-

tudinales de la gaine schwannique, mais cette disposition reste exceptionnelle; il est également fort rare de rencontrer les anneaux de SEGALL ou les filaments en spirales de REZZONICO. La désintégration neuritique n'entraîne ni réaction infiltrative ni mobilisation histiocytaire. Sur les préparations colorées par la méthode de LOYEZ, la myéline de médiocre qualité apparaît finement spongieuse, très pâle, avec çà et là quelques renforcements de tonalité, mais sans fragmentation.

Chez le sujet 3788, recevant 20 gr. du régime et 4 gr. de levure par jour (tué au vingt-sixième jour), les lésions cylindraxiles sont accentuées. L'imprégnation est toujours irrégulière, avec des renforcements segmentaires, mais les détails neurofibrillaires s'observent avec plus de précision. On note des étranglements, des inclusions bulleuses, de larges entailles latérales, de fines excroissances pédiculées, des étirements extraordinairement grêles, trahissant la gravité du processus et son polymorphisme. La fragmentation tubulaire représente seulement, suivant les préparations, la dixième ou la vingtième partie des fibres présentes. Cette fragmentation, compliquée ou non d'état fantomatique du cylindraxe, se poursuit sur des segments plus ou moins étendus. Les imprégnations à l'acide osmique ne donnent aucune réduction, mais révèlent de nombreuses déformations des contours myéliniques, des invaginations, des bulles centrales, stade précoce qui annonce des dégénérescences lipidiques ultérieures plus profondes.

Chez le pigeon 3767, recevant 15 gr. de régime et 0 gr.,75 de levure par jour (tué au dix-neuvième jour), les lésions cylindraxiles sont comparables à celles des cas précédents, à quelques nuances près. Si l'imprégnation est toujours irrégulière, les cylindraxes semblent moins tuméfiés et comme rétractés. La morphologie dégénérative est plus riche, les cylindraxes sont plus contournés, présentent de fines inclusions argentiques, des encoches latérales, des fontes bulleuses, des élongations filiformes. Dans une proportion très faible, quelques neurites complètement interrompus présentent les signes d'une dégénérescence profonde. La proportion des tubes nerveux dégénérés représente à peine la centième partie du chiffre global des neurites. La myéline, de qualité médiocre, n'est que faiblement colorée en bleu pâle par l'hématoxyline.

DÉSÉQUILIBRE PROTIDIQUE. — Nous retiendrons comme type le pigeon 3757, recevant quotidiennement 20 gr. de régime et 1 gr. de levure, tué au trente-neuvième jour. L'imprégnation argentique selon la méthode de GROS-BIELCHOWSKY montre une atteinte cylindraxile très étendue. Les lésions consistent surtout dans un manque

d'affinité argentique.. Les zones normalement imprégnées sont rares, elles alternent avec des segments où l'imprégnation reste granuleuse ou manque entièrement. Quand l'imprégnation est incomplète, elle dessine à la surface du cylindraxe des travées ou des réseaux complexes.

La région correspondant à l'étranglement de RANVIER apparaît presque toujours convenablement imprégnée. Si la désintégration cylindraxile est plus avancée, le neurite prend un aspect fantomatique. On observe généralement dans ces régions une sorte d'inversion de la formule imprégnative, avec mise en évidence très nette des différentes formations schwanniques, des filaments en spirale et des anneaux de SEGALL. Bien que le cylindraxe cesse fréquemment d'être identifiable, nous n'avons pas constaté de rupture véritable, avec rétraction des tronçons et phagocytose des débris neuritiques. La méthode de LOYEZ montre une myéline pâle et de médiocre qualité, mais sans fragmentation tubulaire.

CONCLUSIONS. — Les lésions nerveuses périphériques des déséquilibres lipidique et protidique sont assez comparables, en ce sens qu'elles n'interrompent jamais la continuité neuritique, tout en affectant profondément la morphologie cylindraxile.

L'imprégnation médiocre du cylindraxe n'aboutit que très exceptionnellement à la fragmentation tubulaire. Les altérations myéliniques concernent la qualité même de la myéline, que l'hématoxyline colore très mal.

Le déséquilibre glucidique aigu, qui entraîne des dégénérescences tubulaires massives et des fragmentations étendues, absolument irréversibles, est infiniment plus redoutable que les déséquilibres lipidique et protidique dont les poussées dégénératives, vraisemblablement suivies de temps d'arrêt, restent atténuées.

IVAN BERTRAND et Raoul LECOQ.

La pharmacologie de la gomme ammoniac

(*Diserneston gummiiferum* Jaub. et Spach).

C'est toujours, pour les amateurs de vieux livres, un sujet de douce hilarité que la vue de l'image qui illustre le chapitre ix du livre I de l'*Histoire générale des Drogues*, œuvre du sieur Pierre POMET, marchand épicier et droguiste (1694). Elle représente un

chameau gravement occupé à expulser sur le sol du désert le superflu de la boisson, opération ayant, nous apprend l'auteur, pour résultat de produire le sel ammoniac, ainsi appelé parce que « ce sel se trouvoit dans les sables de la Libie et qu'il estoit formé de l'urine des chameaux qui alloient au temple de Jupiter Ammon ». Les environs du sanctuaire fournissaient également une autre substance médicameuteuse, d'origine non plus animale, mais végétale, que les Anciens désignaient sous les noms d'*Ammoniacum thymiana*, d'*Ammoniacum suffimen*, de *Thus Libycum*. Dioscoride la regardait comme le suc d'un Narthex de la Cyrénaïque et en distinguait deux sortes : l'une formant de belles larmes semblables à celle de l'oliban, l'autre massive et contaminée par des impuretés terreuses. Grâce aux recherches de FLÜCKIGER et HANBURY ⁽¹⁾, de BENTLEY et TRIMEN ⁽²⁾, on sait aujourd'hui que la gomme ammoniacque est excrétée par une Ombellifère, le *Dorema ammoniacum* Don, qu'on appelle aussi *Peucedanum ammoniacum* Baill., *Dorema Aucheri* Boiss., *Diser- neston gummiferum* Jaub. et Spach. Le dernier de ces vocables avait été donné à la plante en l'honneur de deux illustres botanistes français, COSSON et GERMAIN, qui portaient l'un et l'autre le prénom d'Ernest.

On a cru longtemps que la gomme ammoniacque était originaire de l'Afrique : mais on admet aujourd'hui qu'elle a pour berceau la Perse, où elle est connue sous le nom d'*Ooshaak* ; le colonel JOHNSON, en 1817, en a trouvé abondamment près de Yesdekhasht, petite ville du Sud-Ouest de la Perse voisine d'Ispahan, et, quelques années plus tard, WRIGHT l'a rencontrée dans différentes localités du Nord de la Perse, notamment au Kordestan et au Khorassan ; en 1839, sir J. Mc NEILL en a récolté, à une haute altitude, au Sud de la Mer d'Aral, près du Syr Darya. La plante qui la produit a pour habitat les déserts de sable auxquels elle donne une physionomie spéciale par ses hautes tiges sèches longtemps persistantes que fixe solidement dans le sol une volumineuse racine napiforme de 50 à 70 cm. de long, noirâtre, à centre blanc et riche en canaux excréteurs. Le suc gomme-résineux s'en écoule facilement, soit spontanément, soit à la suite de piqûres. Dans certaines régions, cette exsudation est provoquée au moyen de battoirs armés de pointes dont on frappe les tiges : le plus souvent elle est due à la piqûre de légions de scarabées qui s'abattent sur la plante à l'époque de la floraison, faisant sourdre un suc qui se solidifie à la surface en petites larmes ou tombe sur le sol. D'autre part, les jeunes racines renferment une grande quantité de gomme-résine qui, sous l'influence de la chaleur torride du sol, s'écoule spontanément à travers les fissures du collet

1. F. A. FLÜCKIGER et D. HANBURY. *Histoire des drogues d'origine végétale*, 1878.

2. R. BENTLEY et H. TRIMEN. *Medicinal plants*, 1880.

et se répand autour de la plante. La substance ainsi produite se présente sous deux aspects qui lui ont fait donner les noms de gomme ammoniacque en larmes et de gomme ammoniacque en masses. La première est formée de larmes globuleuses, irrégulières, dures, cassantes, d'une teinte variant du blanc jaunâtre au brun cannelle : leur surface est cireuse ; leur cassure fait voir un fin cercle brunâtre entourant un noyau blanc, légèrement jaunâtre ou bleuté, à éclat opalescent. La seconde consiste en masses volumineuses et jaunes provenant de l'agglomération de larmes noyées dans une gaine de teinte brune et affectant, lorsqu'on les casse, une ressemblance parfaite avec un nougat.

La composition chimique des deux variétés est la même et comprend les éléments suivants : 69 % d'une résine soluble dans l'éther, 22 % de gomme, 1,80 % d'essence et des traces d'acide salicylique libre. La résine est formée d'éthers de l'ammorésinotannol, alcool résineux, isomère du galbanorésinotannol, combiné avec de l'acide salicylique et avec de petites quantités d'acides valérianique et butyrique. CASPARIS et MICHEL en ont isolé un composé cristallisé, l'ammorésinol, auquel ils ont assigné la formule $C_{18}H_{24}O_3$ et qu'ils considèrent comme un mélange de polyterpènes (3). La gomme est composée de deux parties : l'une, la bassorine, insoluble ; l'autre, plus abondante, soluble comme la gomme arabique. L'essence, d'abord incolore puis tournant au jaune, est constituée de férulènes, d'une cétone sesquiterpénique, de dorémone, d'acétates de linalyle et de citronellyle.

DISCORIDE, le plus ancien auteur qui ait étudié la gomme ammoniacque, lui attribuait la propriété de ramollir les tubercules, de faire disparaître toutes les parties indurées, διαφορητικήν σκληρωμάτων, de relâcher le ventre, de faciliter l'accouchement, de consumer la rate, d'atténuer les douleurs des articulations, de soulager ceux qui sont en proie à la dyspnée. Utile aux sujets qui ont des humeurs accumulées dans la poitrine, elle combat les hématuries, résout les indurations du foie, fait disparaître les dépôts tophacés : elle sert à préparer des topiques dont l'application est très efficace pour dissiper la goutte sciatique (4). Les thérapeutes des siècles suivants, jusqu'à une époque relativement récente, se conformèrent aveuglément à ces enseignements d'une pharmacodynamie qu'on pourrait qualifier d'un peu chaotique. C'est ainsi que nous voyons JÉRÔME DE MONTEUX vanter la gomme ammoniacque, sous forme de pilules, comme un remède miraculeux des squirrhes et des obstructions du foie et de

3. P. CASPARIS et Ida MICHEL. Ueber das Ammorésinol aus dem Ammoniak. *Pharm. Acta Helvetiae*, 1928.

4. DIOSCORIDE. *De Materia medica*.

la rate ⁽⁵⁾ ; HORACE AUGENIO la prescrire contre les ictères ⁽⁶⁾, J. FREITAG ⁽⁷⁾, D. SENNERT ⁽⁸⁾, F. JOËL ⁽⁹⁾, W. ROLFINK ⁽¹⁰⁾ en faire le spécifique de l'asthme et de l'orthopnée, F. DELEBOË SYLVIVS l'employer dans les inflammations du poulmon où il est nécessaire de faire mûrir des humeurs pituiteuses et visqueuses associées à du sang ⁽¹¹⁾, ALFONSO MORESCOTTI la mêler à des collyres destinés à rendre au sens de la vue son acuité et à mondifier les ulcères des yeux ⁽¹²⁾. Rien d'étonnant qu'une drogue capable de répondre à tant d'indications eût sa place dans de nombreuses formules : on n'en trouve pas, dans le Codex de 1758, moins de dix-huit dont les plus insignes étaient, pour l'usage interne, les pilules de BONTIUS, les pilules de MORTON, l'Opiat mésentérique, pour l'usage externe, l'Ouguent des Apôtres, les emplâtres Diabotanium, Opodeldoch, Diachylum, le Baume vert.

Ce « pot-pourri » pharmacologique devait avoir la vie dure, comme on peut s'en convaincre en lisant les lignes que consacrait, en 1804, M. L. VITET, médecin professeur, à la gomme ammoniacque : après avoir mentionné ses multiples vertus, sa puissance pour ramener les forces vitales, réveiller l'appétit, combattre l'asthme pituiteux, il ajoute qu'intérieurement et extérieurement, mêlée avec une préparation mercurielle, « elle favorise quelquefois la résolution des tumeurs des testicules par gonorrhée répercutée ou par virus vénérien ⁽¹³⁾. »

Des voix autorisées, heureusement, se firent entendre qui, en réduisant à de justes proportions les mérites de la drogue, la sauvèrent du discrédit auquel sont généralement condamnées les panacées. Dès la fin du XVIII^e siècle, DESBOIS DE ROCHEFORT et A. MURRAY lui reconnaissaient surtout la propriété de débarrasser les bronches des glaires qui les obstruent ⁽¹⁴⁾, de favoriser l'expectoration, de combattre l'enrouement, la toux et la dyspnée ⁽¹⁵⁾. Depuis, un médecin amiénois, J.-B. G. BARBIER, dont les œuvres dénotent un remarquable bon sens, démontra qu'elle exerce sur les tissus vivants une impression stimulante et rendit un juste hommage aux avantages qu'elle offre dans le traitement des catarrhes chroniques, de

5. J. DE MONTEUX. *Anasceve morborum*. Cap. xxxi, 1561.

6. H. AUGENIO. *Epistolarum medicinalium*. T. I, Ep. 171 et 234, 1579.

7. J. FREITAG. *Aurora medicorum galeno-chimicorum*. Lib. II, Cap. xxv, 1630.

8. D. SENNERT. *Practicæ medicinae*. Lib. II, Cap. n, 1628.

9. F. JOËL. *Opera medica*. Lib. III ; Sect. I, 1630.

10. W. ROLFINK. *Ordo et methodus medicinae*. Lib. V, Cons. viii, 1668.

11. F. DELEBOË SYLVIVS. *Praxeos medicæ*. Lib. I, Cap. xi., § 51, 1680.

12. A. MORESCOTTI. *Compendium totius medicinae*, 1588.

13. L. VITET. *Le médecin du peuple. Matière médicale usuelle*, An XII, 1804.

14. DESBOIS DE ROCHEFORT. *Cours de Matière médicale*, 1789.

15. A. MURRAY. *Apparatus medicaminum*, 1793.

l'asthme humide, contre les expectorations trop abondantes qui décèlent un gonflement, une congestion sanguine de la membrane muqueuse des bronches, « lorsque des mucosités toujours renaissantes semblent remplir les poumons, que l'action expultrice de ces organes est affaiblie, que les efforts de la toux sont insuffisants pour débarrasser les voies respiratoires ⁽¹⁶⁾. » TROUSSEAU devait, plus tard, confirmer ces assertions en reconnaissant à la gomme ammoniacque de manifestes propriétés expectorantes, anticatarrhales, antiasthmiques : son emploi lui a paru particulièrement avantageux dans les asthmes essentiels humides dont les accès se terminent par une abondante expectoration qui semble en être la crise. En hâtant cette évacuation et en la rendant plus facile, elle abrège la durée des accès et s'oppose même à leur retour : « Dans les catarrhes chroniques qui ne consistent plus qu'en une sécrétion exagérée et morbide de la muqueuse des bronches, nous pouvons, comme pour les cas dont il vient d'être question, attester, l'expérience en main, ses bons effets ⁽¹⁷⁾. »

Ces effets thérapeutiques, sinon les seuls, du moins les plus importants qui soient dévolus à la gomme ammoniacque, sont dus à la propriété qu'elle possède d'exciter fortement les mouvements des prolongements protoplasmiques des cellules épithéliales à cils vibratiles. C'est cette propriété que, il y aura bientôt un demi-siècle, alors que j'étais aide-préparateur des travaux pratiques d'histologie, nous avons pu vérifier, E. LAUNOIS, H. MORAU et moi, en utilisant l'ingénieux procédé de la *limace artificielle* imaginé par notre maître MATHIAS DUVAL et dont je demande à mes lecteurs la permission de leur rappeler la technique. On sait que, chez la grenouille, l'œsophage est revêtu d'un épithélium cylindrique vibratile dont les cils sont animés de mouvements qui, observés au microscope à un faible grossissement, donnent à la surface épithéliale, suivant la comparaison de MATHIAS DUVAL, « l'aspect d'un champ de blé agité par le vent ou d'un ruisseau qui miroite au soleil ». Cette sorte de vague ondulante qui commence par les cellules situées dans le conduit pharyngien n'est aucunement influencée par le système nerveux, car, sur un lambeau de muqueuse isolée, la direction régulière du mouvement permet encore de distinguer l'extrémité buccale de l'extrémité œsophagienne de ce fragment. Qu'on détache un lambeau de cette muqueuse et qu'on l'applique sur une surface humide, une plaque de liège, une lame de verre par exemple, par sa face épithéliale, on le voit se déplacer et ramper régulièrement par l'action des cils qui agissent alors comme une infinité de pieds

16. J.-B. G. BARRIER. *Traité élémentaire de Matière médicale*, 1836.

17. A. TROUSSEAU et H. PIDOUX. *Traité de Thérapeutique et de Matière médicale*, 1877.

microscopiques : que si même on oppose à sa marche un obstacle tel qu'un brin d'allumette, une épingle, il en entreprend l'ascension puis la descente, pour reprendre ensuite sa course. Au cours de nos expériences, nous pûmes constater que la progression du lambeau variait sensiblement suivant la nature des liquides dont on avait humidifié le « champ de course ». Tandis que certains, comme les hydrolats de tilleul et de fleur d'oranger, la ralentissaient ou, comme l'eau chloroformée, l'entraient complètement, d'autres, au contraire, en augmentaient la rapidité. Ayant eu, un jour, l'idée d'employer une dilution de gomme ammoniacale, je vis le lambeau dévorer l'espace et dépasser de 2 ou 3 cm. des fragments témoins, ses concurrents, peinant sur une piste aspergée d'*aqua fontis*, de sérum de HAYEM ou d'eau sucrée, à la grande joie de LAUNOIS qui, féru d'hippisme, saluait, comme s'il avait été à Longchamp, l'heureux vainqueur des clameurs que poussent les habitués du turf en l'honneur du coursier qui arrive bon premier au poteau : « Hurrah pour Diserneston ! Diserneston tient la corde ! Au poteau ! dans un fauteuil, dans un fauteuil ! »

Il fut longtemps classique d'enseigner que les affections broncho-pulmonaires qui bénéficient de l'action de la gomme ammoniacale sont celles dans lesquelles les phénomènes de congestion du début ont cessé pour faire place à une fonte des éléments anatomiques de la muqueuse bronchique, à un vidage des glandes, à une hypersécrétion de matières muco-purulentes dont l'accumulation est une cause d'obstruction des canaux aériens et entraîne de la dyspnée et de la toux. Prescrire le médicament avant la période de coction était considéré comme un non-sens, comme un moyen d'exacerber les réactions inflammatoires, d'« enfermer le loup dans la bergerie », suivant l'expression que j'entendis, un jour, DUJARDIN-BEAUMETZ employer. Si l'on a présent à l'esprit son *modus agendi*, on se rend compte, au contraire, que, dès le début de la maladie, il peut se montrer utile en orientant, de l'intérieur vers l'extérieur, les sérosités qui résultent de la turgescence des vaisseaux enflammés, en les empêchant, comme on dit vulgairement, de « tomber sur la poitrine ». Les mouvements des cils vibratiles qu'il provoque interviennent, en outre, pour débarrasser le revêtement épithélial des germes auxquels ces sérosités offrent un milieu de culture des plus propices à leur développement : c'est une sorte d'époussetage dont l'action préventive n'est pas de médiocre importance. Plus tard, lorsque affluent les sécrétions et que mucus et sérosités se sont transformés en liquides muco-purulents dont les muscles de REISSESEN ne suffisent pas à assurer complètement l'expulsion, c'est encore aux mouvements des cils qu'incombe la charge. non plus de les épousseter, mais d'en opérer le balayage : à l'œuvre initiale et délicate

du coup de plumeau succède le travail terminal et énergique de l'égoutier. A cette action mécanique s'ajoute, d'ailleurs, une action aseptisante dévolue aux principes résineux et à l'essence que contient la drogue.

La gomme ammoniaque trouve donc ses indications à toutes les périodes des affections des voies respiratoires, laryngite, trachéite, bronchite, pneumonie, asthme, emphyème, dilatation des bronches ; les tuberculeux eux-mêmes peuvent, dans une certaine mesure, bénéficier de son emploi : sans exercer aucune action sur le bacille de Koch, elle offre l'avantage de s'opposer à la stabulation des germes capables d'en mordancer la nocivité, modère la toux et la dyspnée en prévenant la stagnation des sécrétions dans les bronches. C'est le traitement de choix dans tous les cas où il est nécessaire de cravacher l'expectoration, notamment chez les vieillards ayant des tendances à la bronchoplégie. J'ai eu déjà l'occasion de signaler des cas de catarrhes opiniâtres s'accompagnant d'oppression, d'emphyème par obstruction et de toux quinteuse, considérablement améliorés par la gomme ammoniaque, que je prescrivais à la dose moyenne de 0,50 par jour, sous forme de pilules ainsi composées :

Gomme ammoniaque	0,10
Benjoin de Siam	0,05
Savon amygdalin	Q. S. pour 1 pilule.

de 5 à 8 par jour, ou en utilisant l'émulsion suivante, dont je dois la formule à l'éminent pharmacologiste M. R. HUEBRE :

Gomme ammoniaque pulvérisée	2 gr.
Gomme arabique.	4 gr.
Sirop simple.	25 gr.
Eau distillée.	100 gr.

de 2 à 4 cuillerées à soupe par jour.

En remplaçant le sirop simple par du sirop de menthe, on risquera moins d'encourir les reproches des malades auxquels répugnerait la saveur âcre, amère et un peu nauséuse du médicament : il sera bon, en outre, de leur recommander d'agiter fortement le mélange avant d'en faire usage, pour que chaque cuillerée contienne une égale quantité de la poudre dont la majeure partie, n'étant pas dissoute, se trouve en suspension dans le liquide qui lui sert de véhicule.

Henri LECLERC,

Ancien président de la Société de Thérapeutique,
Rédacteur en chef de la *Revue de Phytothérapie*.

REVUE DE CHIMIE ORGANIQUE

Les arsines (¹).

ARSINES PRIMAIRES (*suite*).

Dérivés halogénés.

Les dérivés halogénés se divisent en dérivés à arsenic trivalent et à arsenic pentavalent.

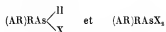
A. — ARSENIC TRIVALENT.

Nomenclature : *halogénure d'alcoyl (aryl) arsénine* (GRIGNARD).

Alcoyl (aryl) halogénarsénine.

Vulg. : halogénure d'alcoyl (aryl) arsine, alcoyl halogénoarsine :

Ils répondent aux formules :

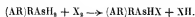


et sont obtenus par substitution d'halogènes aux hydrogènes fixés à l'arsenic.

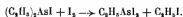
Les dérivés halogénés à arsenic trivalent sont obtenus par action :

a) *Des halogènes.*

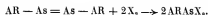
1° Sur une arsine primaire :



2° Sur un halogénure d'arsine secondaire [26] :



3° Sur un arsénoïque :



b) *Des acides halogénés.*

1° Sur un oxyde d'arsine (arsénone) [27] :



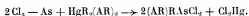
2° Sur un acide arsonique en présence d'un réducteur [28, 29] :



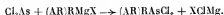
1. Voir *Bull. Sc. pharmacol.*, janvier-février 1941, 48, p. 29.

c) *Du chlorure d'arsenic.*

1° Sur un organo-mercurique symétrique (méthode de MICHAELIS) ou dissymétrique [méthode de ROEDER] (voir TIFFENEAU [30] et [31]). Outre les arsines simples, l'arsenic a pu ainsi être introduit, en donnant des dihalogénures d'arsines, dans la série de la pyridine [32, 33], du thiophène :



2° Sur un organo-magnésien [34] :



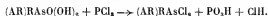
3° Sur un alcoyl halogène en présence de sodium :



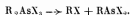
4° Sur un carbure d'hydrogène en présence de chlorure d'aluminium [35]. Si le carbure possède un hydrogène mobile, le chlorure d'aluminium n'est pas indispensable [16, 36].

L'action sur l'éthylène et l'acétylène est particulièrement remarquable. L'éthylène donne le dichlorure de β -chloroéthylarsine. L'acétylène conduit au groupe extrêmement important des « lewisites ». On obtient ainsi les chloro-, dichloro-, trichloro-vinylarsines.

Différents corps à liaison acétylénique ont été étudiés. Nous renvoyons au *Traité* de GRIGNARD.

d) *Du trichlorure de phosphore sur un acide arsonique :*

e) Enfin, les arsines dihalogénées peuvent se préparer par décomposition thermique des trihalogénures d'arsines secondaires :



f) Dans un cas, par réduction par l'anhydride sulfureux d'un pentahalogénure [43].



B. — ARSENIC PENTAVALENT.

a) Corps de forme RAsH_3X , RAsH_2I_2 .

Iodhydrates d'alcoylarsines (vulg.).

Alcoylpolyhydropolyiodarsines.

Corps instables, conduisant rapidement aux dérivés halogénés précédents.

b) Corps de forme RAsX_4 . Ils peuvent être considérés comme dérivés des acides orthoarsoniques, par substitution des OH par X.

Tétrahalogénures d'alcoylarsines (vulg.).

Alcoyl (aryl) tétrahalogénarsine. Dans certains cas (dérivés chlorés), chlorure d'alcoyltrihalogénarsonium.

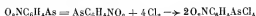
Les tétrahalogénures sont rares. Ils sont extrêmement instables en série grasse. Seuls, CH_3AsCl_4 et CH_3AsI_4 sont connus. Le premier, préparé par action du chlore sur la méthyldichlorarsine à -10° , se décompose à la température ordinaire.

En série aromatique, ils sont plus stables et sont obtenus par action de l'halogène sur une arsine dihalogénée.

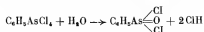
Dans certains cas particuliers, ils peuvent être obtenus par l'acide halogéné sur l'acide arsonique :



ou de l'halogène sur le cacodyle :



par hydrolyse, ils conduisent aux oxyhalogénures [141] :



qui peuvent s'obtenir de plus par action des halogènes sur les oxydes d'arsines [142].

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Les dérivés dihalogénés, en série grasse, sont incolores, solubles dans l'alcool, l'éther, décomposés par l'eau, en donnant des oxydes. Ces premiers termes, sauf les deux premiers, sont liquides, puis solides.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Pour les dérivés dihalogénés les oxydants donnent l'acide arsinique, et les hydrolysants l'oxyde correspondant, à arsenic trivalent. Les tétrahalogénures aromatiques conduisent alors à l'acide correspondant. Réduits, ils peuvent conduire à l'arsénoïque. Les tétrachlorures chauffés conduisent au trihalogénure d'arsenic et à l'alcoyl (aryl) halogène, c'est une coupure thermique d'un sel d'arsonium, ce qui justifie leur nomenclature de « sel d'arsonium ».

Leur propriété chimique capitale est la facile substitution de l'halogène par les groupements les plus variés. Leur étude chimique se confond donc avec l'étude générale des autres dérivés.

Dérivés sulfurés.

A. — ARSENIC TRIVALENT.

Ils obéissent aux types :



II

Les premiers, ou acides thioarséneux (GRIGNARD), ou alcoyl (aryl) disulfhydrylarsénines, sont instables ; par perte de SH_2 , ils conduisent

au dérivé II ou *thioarsonne* (GRIGNARD), ou alcoyl (aryl) thioarsénine, ou monosulfure d'alcoylaryarsine (vulgaire).

Enfin, il existe des sesquisulfures :

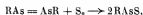


Les dérivés monosulfurés peuvent se préparer par action :

1° Du soufre sur une arsine primaire (DEHN [38]) :



2° Du soufre sur un arsénoïque (valable seulement en série cyclique) :



3° De l'hydrogène sulfuré sur une arsine halogénée (BAEYER [39])



4° De l'hydrogène sulfuré sur un oxyde d'arsine :



5° Par décomposition des sels de sodium de l'acide méthylthioarsonique au moyen des acides (AUGER) [39 bis].

Les sesquisulfures s'obtiennent par passage d'hydrogène sulfuré en milieu alcalin sur un acide arsonique et acidification ultérieure par l'acide chlorhydrique :



Me représentant un métal alcalin.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Les sulfures de la série grasse possèdent une consistance gommeuse. En série aromatique, ce sont des solides, solubles dans les solvants organiques.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — L'oxydation conduit à l'acide arsonique correspondant. Certains organo-mercuriques, dans quelques cas particuliers, conduisent à une arsine tertiaire, c'est ainsi que le sulfure de phénylarsine donne, avec le diéthylmercure, l'arsine tertiaire correspondante :



La chaleur coupe certains disulfures en sulfure d'arsenic et sulfure d'alcoyle :



Certains corps dérivant de la forme :



par substitution des hydrogènes par des groupements organiques, ont été signalés [40], ils répondent à la formule :



B. — ARSENIC PENTAVALENT.

a) Acides thiométarsoniques.

Il existe des acides thiométarsoniques correspondants aux acides métarsoniques. Ils répondent à la formule :



b) Disulfures.



thioarsones (GRIGNARD), alcoyl (aryl) dithioarsines, disulfures d'alcoyl (aryl) arsines (vulg.).

Ils peuvent être considérés comme dérivant des acides orthothioarsoniques



par départ de deux molécules d'hydrogène sulfuré.

Ils s'obtiennent par passage d'hydrogène sulfuré dans une solution chlorhydrique d'acide arsonique.

Dérivés azotés.

Ils se divisent en dérivés aminés, iminés, cyanés, sulfocyanés et hydroxysulfocyanés.

1° *Dérivés aminés et iminés.* — Alcoyl (aryl) arsénamine (GRIGNARD), alcoyl (aryl) diaminoarsénine.

La nomenclature des dérivés iminés est analogue.

Les dérivés aminés peuvent être considérés comme dérivant des dihalogénures d'arsines par substitution des deux halogènes, par un ou deux groupements NH_2 . Ils répondent ainsi aux formules théoriques :

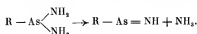


Le dérivé monoaminé peut avoir un hydrogène substitué.

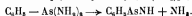
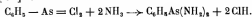
On a alors :



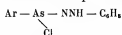
La forme I est instable, par perte d'ammoniaque il se forme l'imine :



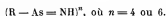
PRÉPARATION : Ils se préparent par action des dérivés halogénés sur l'ammoniac [41] :



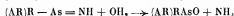
Sur les amines on obtient des corps de forme :



Les amines tertiaires aliphatiques donnent des produits d'addition. Par polymérisation on obtient :



PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — L'oxydation conduit à l'acide correspondant, par hydrolyse ils conduisent à l'oxyde d'arsine (arsénone) :



(Voir IPATIEFF, RASUWAJEFF et STROMSKY [42].)

2° *Dérivés cyanés.* — La nomenclature est analogue à celle des dérivés halogénés.

Ils répondent à la formule :

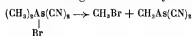


Les dérivés cyanés sont obtenus :

1° Par action du cyanure d'argent sur les dérivés halogénés des arsines primaires :

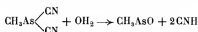


2° Par dégradation d'un halogénure de dicyanodiméthylarsonium :



obtenu lui-même par action du bromure de cyanogène sur la diméthylcyanarsine [43].

PROPRIÉTÉS : Corps cristallisés, plus hydrolysables que les dichlorures ; par hydrolyse, ils donnent l'oxyde d'arsine :



par oxydation, ils donnent l'acide arsonique correspondant.

3° Dérivés sulfocyanés et hydroxysulfocyanés :



La nomenclature est analogue à celle des dérivés halogénés.

Ils peuvent s'obtenir par action du sulfocyanure de potassium sur les dérivés halogénés.

L'hydroxysulfocyanure de chlorovinylarsine a été obtenu par LEWIS et STIEGLER [44] par action du sulfocyanure de potassium sur la lewisite primaire.

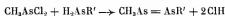
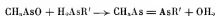
Arsénoïques.

Les arsénoïques sont caractérisés par le groupement « arséno » —As = As— analogue au groupement « azo » —N = N— (caractéristique des azoïques), mais ils sont plus stables que ces derniers et ne donnent pas de colorants.

Ils se préparent :

1° Par réduction des acides arsoniques et des oxydes d'arsines par des réducteurs variés (acides phosphoreux et hypophosphoreux, chlorure stanneux en milieu chlorhydrique, amalgame de sodium en milieu alcool méthylique, hydrosulfite de sodium en milieu neutre [53] ;

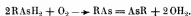
2° Par action d'un oxyde, d'un dihalogénure d'arsine primaire sur une arsine primaire :



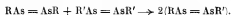
cette méthode s'appliquant à la préparation des arsénoïques non symétriques ;

3° Par réduction d'un mélange d'acides arsiniques, d'oxydes d'arsines ;

4° Par oxydation de l'arsine primaire [54, 55] :

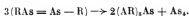


5° Il existe une réaction assez particulière, deux arsénoïques échangeant un groupement suivant le schéma :



PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Le fait qui domine la chimie de ces composés est la fragilité de la double liaison ; le soufre, le chlore, l'oxygène, les alcoyl-halogènes coupent cette double liaison pour donner le dérivé correspondant d'une arsine primaire [57].

Par chauffage, ils donnent une arsine tertiaire et de l'arsenic suivant la réaction



L'arsénoïque le plus important est l'arséno-benzène, d'où dérivent de nombreux arsenicaux thérapeutiques à arsenic trivalent par substitution de différents hydrogènes des cycles par des groupements variés (voir *Traité de Pharmacie chimique* de LEBEAU et COURTOIS).

Arséno-benzène.

L'arséno-benzène est le premier terme des arsénoïques de la série aromatique. Il répond à la formule :



Il peut être obtenu : 1° Par réduction de l'oxyde de phénylarsine ou de l'acide phénylarsonique par de nombreux réducteurs [58] ;

2° Par oxydation de la phénylarsine :



3° Par action de la phénylarsine sur la chloroéthoxyphénylarsine [59] ;

4° Par action du chlorure de triphénylméthyle sur la phénylarsine.

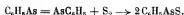
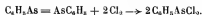
PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — Solide blanc (P.F. = 196°) se présentant sous forme d'aiguilles. Il est soluble dans les solvants organiques : sulfure de carbone, chloroforme, benzène, difficilement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau et dans l'éther. Ses solutions sont monomoléculaires dans certains solvants, mais en solution benzénique et naphthalénique la formule :



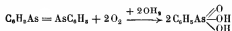
ne représenterait pas le produit [60].

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — La double liaison reliant les deux atomes d'arsenic est très fragile. Elle se coupe facilement pour donner naissance, sous l'influence de différents corps, à des dérivés des arsines primaires :

Action des corps minéraux. — Le chlore et le soufre conduisent aux chlorures et sulfures d'arsines primaires.



les oxydants à l'acide phénylarsonique :



Certains sels minéraux fournissent des précipités.

Le nitrate d'argent donne un précipité noir, de même que le chlorure d'or ; un composé de chlorure cuivrique et d'arséno-benzène est obtenu en réduisant un mélange de chlorure cuivrique et d'acide phénylarsinique par l'acide hypophosphoreux [61, 62].

Action des corps organiques. — L'iodure de méthyle coupe la double liaison, il y a fixation de groupements méthyle sur l'arsenic et formation, de plus, d'iodures de phénylarsine.

Il se forme de l'iodure et du triiodure de phényltriméthylarsine et du diiodure de phénylarsine.

L'iodure d'éthyle, outre l'iodure de phényltriéthylarsonium et la phényldiiodarsine, conduit à la diphenyldiiododarsine [63].

L'arséno-benzène est le corps fondamental d'où dérive toute une série extrêmement importante en chimiothérapeutique, obtenue par fixation sur les noyaux aromatiques de groupements divers. Il est remarquable de constater que l'arsenic trivalent, dont la toxicité est en général plus élevée que celle de l'arsenic pentavalent, montre dans les arséno-benzènes une atténuation de ce caractère, qui permet à ces dérivés de jouir d'une utilisation thérapeutique énorme.

Nous renvoyons, pour les nombreux dérivés thérapeutiques, au *Traité de Pharmacie chimique* de LEBEAU et COURTOIS (Masson, édit., 2^e édition, Paris, 1938).

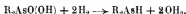
ARSINES SECONDAIRES



NOMENCLATURE. — Dialcoyl (aryl) arsines (vulg.), *dialcoyl (aryl) arsénines* (GRIGNARD).

Les arsines secondaires symétriques peuvent être obtenues :

1° Par réduction d'un oxyde d'arsine secondaire ou d'un acide arsinique par le zinc amalgamé et l'acide chlorhydrique :



Le zinc platiné permet, d'une façon analogue, l'obtention de diméthylarsine [64].

2° Par réduction, dans les mêmes conditions, d'arsines secondaires halogénées [65] :



DEHN a dissocié la réduction du chlorure de méthylarsine en deux phases : a) formation de cacodyle ; b) coupure en diméthylarsine.

3° Par distillation de certains sels d'arsonium [66].

Enfin, il est à signaler que certaines moisissures (*Penicillium brevicaula*) donnent avec certains dérivés arsenicaux de la diéthylarsine [67].

Les arsines secondaires dissymétriques peuvent être obtenues par réduction d'une dialcoyldiarsine dissymétrique, obtenue elle-même par action d'un alcoylhalogène sur une monoalcoyldiarsine.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Les arsines secondaires sont faiblement basiques, la diméthylarsine donne avec l'acide sulfurique un sulfate répondant à la formule $[(CH_3)_2 = AsH]_2 SO_4 H_2$.

Avec les acides halogénés on a des combinaisons instables : $(CH_3)_2 AsH.HX$. Elles se combinent facilement pour donner des dérivés oxygénés, halogénés, sulfurés.

Leurs propriétés chimiques générales se confondent donc avec celles de ces dérivés.

Les cacodyles.

Des dérivés extrêmement importants des arsines secondaires sont les corps du groupe du cacodyle. Ils répondent à la formule générale R_2AsAsR_2 . Ils peuvent être considérés comme dérivant d'une arsine secondaire par départ d'hydrogène :



NOMENCLATURE. — Outre le nom générique de cacodyle, ils peuvent être nommés soit tétraalcoyldiarsines, soit, suivant le GRIGNARD, *tétraalcoylarshydrazines* et considérés alors comme des dérivés de substitution du corps hypothétique $H_2 = As - As = H_2$ (arshydrazine) analogue à l'hydrazine.

Ils peuvent être obtenus :

1° Par chauffage d'une arsine secondaire halogénée avec le zinc (1) :



2° Par condensation d'une arsine secondaire avec une arsine secondaire halogénée :



3° Par réduction d'un acide arsinique par l'acide hypophosphoreux ;

4° En série aromatique, on connaît le phénylcacodyle provenant de la réduction par l'acide phosphoreux de l'oxyde de diphenylarsine ou de l'acide diphenylarsinique [68] ;

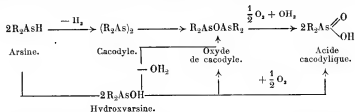
5° BLICKE et SMITH ont fait réagir le mercure sur les iodures de diarylarsines :



PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Les premiers termes, en série grasse, du groupe du cacodyle sont extrêmement oxydables ; il y a coupure de la molécule et formation d'oxydes d'arsines secondaires.

1. En outre de ces préparations, le méthylcacodyle peut être obtenu par chauffage à sec du méthylarsenic.

Pratiquement l'oxydation ménagée que l'on peut résumer dans le tableau suivant conduit à des dérivés divers :



2° L'oxydation brutale du cacodyle donne du méthylarsenic, des carbures, de l'arsenic, de l'anhydride arsénieux. BUNSEN a étudié un corps rouge obtenu à partir du cacodyle et qu'il a nommé érythrarsine [69].

VALEUR et GAILLIOT [72] ont étudié l'oxydation du cacodyle en milieu alcalin et l'obtention commode de l'acide cacodylique.

Dérivés oxygénés des arsines secondaires.

A. — ARSENIC TRIVALENT.

1° Hydroxyarsines, dialcoyl hydroxyarsines :



La diéthylhydroxyarsine a été obtenue par BIGINELLI [143] par action de l'oxyde d'argent sur $O(AsHI[C_2H_5]_2)$.

L'hydroxydiphénylarsine a été obtenue par le bromure de phénylmagnésium et le chlorure de benzylmagnésium sur l'anhydride arsénieux [70].

Ce sont des corps extrêmement instables qui, par perte d'eau, donnent un oxyde de la série du cacodyle.

L'hydrogène de l'oxydryle peut être remplacé par un groupement organique ; le dérivé de formule $(C_6H_5)_2AsOC_6H_5$ a été obtenu par action d'un phénate alcalin sur la diphénylchlorarsine en solution dans le xylène [71].

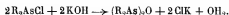
2° Dérivés du type :



NOMENCLATURE. — Oxydes de cacodyle (vul.), oxydes de tétraalcoylarshydrazines (GRIGNARD), oxydes de tétraalcoyldiarsénines.

Ils s'obtiennent :

1° Par action d'un carbonate alcalin sur le dérivé halogéné correspondant :



2° Par oxydation ménagée du cacodyle ou de l'arsine :



3° Par la liqueur de CADET dont l'oxyde de cacodyle est le constituant principal [72] ;

4° Par action des organomagnésiens sur les oxydes d'arsines primaires (BLICKE et SMITH [73]) ;

5° Par le bromure de phénylmagnésium sur l'anhydride arsénieux en milieu éthéré [70].

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Les oxydes de cacodyle obéissent aux réactions du tableau de la page précédente, et donnent très facilement les acides arsiniques correspondants, l'oxydabilité étant leur caractère chimique principal.

B. — ARSENIC PENTAVALENT.

(Acides arsiniques.)

Les acides arsiniques peuvent être considérés comme dérivant de l'acide arsénique par substitution de deux oxyhydryles par des radicaux organiques. On obtient ainsi les acides métadialcoyl (aryl) arsiniques répondant aux formules :



Les acides ortho ne sont pas connus ; seuls le sont certains de leurs dérivés halogénés. Ils ont été étudiés pour la première fois par BUNSEN, en 1827, qui obtint l'acide cacodylique en oxydant l'oxyde de cacodyle par l'oxyde de mercure. Ils se préparent :

1° Par oxydation ménagée des arsines secondaires et de tous leurs dérivés moins oxygénés, par les procédés les plus divers (eau oxygénée, hypochlorite alcalin) [GUÉNOT].

2° Par oxydation ménagée des chlorarsines dans quelques cas particuliers [74].

3° Par action d'un alcoyl-halogène sur l'oxyde d'arsine primaire (procédé de MEYER-AUGER).

C'est ainsi qu'AUGER [4] a préparé l'acide cacodylique par action de l'iodure de méthyle sur l'oxyde de méthylarsine en milieu alcalin, et que GUERBET [41] a préparé, par une méthode identique, l'acide méthyléthylarsinique en partant du chlorure d'éthyle. QUICK et ADAMS [45] ont utilisé des méthodes semblables.

4° Par hydrolyse des dérivés trihalogénés correspondants.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — 1° Ce sont des acides. Ils donnent des sels métalliques dont certains jouissent de propriétés thérapeutiques (voir le travail d'ensemble de TIOLLAIS [76] ;

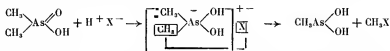
2° Ils jouissent de propriétés amphotères.

Avec les acides minéraux (acide chlorhydrique), ils jouent le rôle de base et donnent des combinaisons auxquelles KAPPELMEIER et

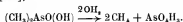
PRAT attribuent une constitution de sel d'arsonium (Voir en particulier PRAT [21]).

Par chauffage en milieu acide sulfurique concentré, le premier terme conduit à l'anhydride arsénieux ; en milieu phosphorique, l'acide cacodylique donne de l'oxyde de méthylarsine [77].

G. PETIT attribue ces réactions à la formation, suivant PRAT, d'un sel d'arsonium diméthylé qui subit la dégradation thermique d'un sel d'arsonium vrai (voir *sels d'arsonium*) :



Par chauffage en milieu alcalin, l'acide cacodylique donne du méthane et de l'acide méthylarsonique, lui-même dégradé en acide arsénique (AUGER [24]) :



L'hydrogène sulfuré conduit aux sulfures correspondants.

Les halogénants (PCl_5) donnent des halogénures ; les hydroxyhalogénures peuvent s'obtenir par action à basse température des hydracides suivant une méthode due à BUNSEN.

L'acide cacodylique jouit de propriétés thérapeutiques. Nous renvoyons à ce sujet au *Traité* de LEBEAU et COURTOIS [78].

Dérivés halogénés.

Les dérivés halogénés des arsines secondaires répondent :

1° A la formule $\text{RR}'\text{AsX}$, elles reçoivent alors la dénomination d'halogénure de dialcoyl (aryl) arsine (vulg.), de dialcoyl (aryl) halogénoarsine, soit d'halogénure de cacodyle, soit, suivant GRIGNARD, d'halogénures de tétraalcoyl (aryl) arshydrazines ;

2° A la formule :



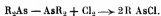
Ce sont alors des trihalogénures de dialcoyl (aryl) arsine) ou des trihalogénoalcoyl (aryl) arsines, certains dérivés ayant une structure « arsonium » s'énoncent : halogénure de dialcoyl (aryl) dihalogénarsonium.

I. — ARSENIC TRIVALENT.

A. — Dérivés monohalogénés.

Ils sont préparés en série grasse par action :

1° Des halogènes sur le cacodyle :



2° D'un acide halogéné :

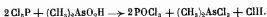
a) Sur une arsine secondaire :



b) Sur un oxyde d'arsine secondaire en présence de chlorure mercurique :

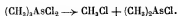


3° Du pentachlorure de phosphore sur un acide arsinique :



4° Des alcoyl-halogènes sur le chlorure d'arsenic en présence de sodium.

5° Par chauffage d'une dichlorotrialkoarsine :

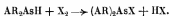


6° Dans la série éthylénique, la chloro-di-β-chloroarsine a été obtenue par action de l'acétylène sur le chlorure d'arsenic en présence de chlorure d'aluminium.

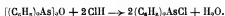
DAS GUPTA a préparé une chlorométhyl-β-chloro-vinylarsine [79].

En série aromatique, on peut les obtenir par action :

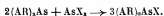
1° De l'halogène sur une arsine secondaire :



2° Des acides halogénés sur un oxyde d'arsine ou sur un acide arsinique en présence d'anhydride sulfureux :

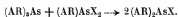


3° Des arsines tertiaires sur le chlorure d'arsenic :



4° De l'acide iodhydrique sur les acides arsiniques en présence de phosphore rouge ;

5° D'un dihalogénure d'arsine primaire sur une arsine tertiaire :



6° Par chauffage d'une arsine tertiaire dihalogénée :



Enfin, elles peuvent être obtenues à partir de nombreux dérivés organo-métalliques ou métalloïdiques :

1° Par chauffage d'une arsine secondaire halogénée avec un diarylmercure :



2° Par le chlorure d'arsenic :

a) Sur un organo-magnésien.

C'est ainsi que la chloro-di- β -naphtylarsine a été obtenue à partir du magnésien de l'halogéno-naphtalène [80] ;

b) Sur le tétraphényle-plomb [81] :



c) Sur la triphénylbismuthine [82] ;

d) Sur un organo-mercurique :



II. — ARSENIC PENTAVALENT.

Dérivés trihalogénés : $(\text{AR})_2\text{R}_2\text{AsX}_3$

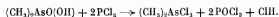
Ils s'obtiennent :

a) En série grasse :

1° Par le chlore sur une solution d'halogénure d'arsine secondaire (de même en série aromatique) :



2° Par le pentachlorure de phosphore sur l'acide cacodylique :



3° Par le chlorure mercurique sur la diéthylarsine en solution alcoolique.

On connaît des trihalogénures mixtes. La chlorodibromoisoamylarsine se prépare par action du brome sur une solution étherée de diisoamylchlorarsine.

b) En série aromatique :

1° Par l'halogène sur les cacodyles de la série aromatique :



2° Par les halogènes sur les arsines :



Ce sont des corps beaucoup plus stables que les tétrahalogénures d'arsines primaires.

HALOGÉNURES D'ARSINES MIXTES. — TIFFENEAU a préparé une alcoylphénylchlorarsine en traitant la dichlorophénylarsine par le butylmercure [83].

Hydroxyhalogénures. — $(\text{AR})_2\text{As}(\text{OH})\text{X}_2$

Les esters sont connus, ce sont des corps cristallisés hydrolysables immédiatement en acides arsiniques.

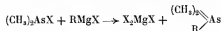
Enfin, un produit de formule $(AR)_2AsOCl$ a été obtenu par action du pentachlorure de phosphore sur l'acide dicamphorylarsinique.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — a) *Des monohalogénures* :

1° L'oxyde d'argent humide donne l'acide arsinique ;

2° Les sels d'argent remplacent l'halogène par le radical acide du sel avec précipitation d'halogénure d'argent ;

3° Les organo-magnésiens donnent une arsine tertiaire :



4° Les organo-zinciques avec les iodures donnent une arsine tertiaire :



5° L'halogène étant facilement remplaçable par d'autres groupements, leur étude se confond avec celle des autres dérivés.

b) *Des trihalogénures* :

1° La chaleur les dégrade en halogénures d'arsines primaires [84] :



2° Ils peuvent être hydrolysés par l'eau et l'ammoniaque [85].

Dérivés sulfurés.

I. — ARSENIC TRIVALENT.

A. — Dérivés monosulfurés.

NOMENCLATURE. — Identique à celle des oxydes.

Ils répondent à la formule : $(R_2As)_2S$.

Ils se préparent en série grasse :

1° Par le soufre sur l'arsine secondaire en excès ;

2° Par le soufre sur le cacodyle [86] ;

3° Par l'hydrogène sulfuré sur la liqueur de CADET [87] ;

4° Par l'hydrogène sulfuré sur l'acide cacodylique en solution alcoolique [88], on a le sulfure de cacodyle ;

5° Par le sulfure de baryum sur le chlorure de cacodyle [86].

Les dérivés aromatiques sont obtenus :

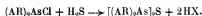
1° Par le soufre sur la tétraphényldiarsine.

2° Par chauffage des acides monoarylarsoniques en présence de sulfure de carbone et de soude [89]. (Cette réaction n'est pas générale.)

3° Par l'hydrogène sulfuré :

a) Sur un dérivé halogéné :

b) Sur un oxyde d'arsine.



4° Par le sulfhydrate de sodium sur les dérivés halogénés [90].

5° Par le sulfhydrate d'ammonium sur un acide arsinique [91].

B. — Dérivés disulfurés.

Disulfures de dialcoyl (aryl) arsines.

Disulfure de cacodyle (le cacodyle pouvant être ici, en plus, remplacé par les termes déjà vus) :



Ils s'obtiennent en série grasse par action du soufre en excès :

1° Sur le sulfure de cacodyle [92] ;

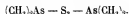
2° Sur la diméthylarsine [93].

En série aromatique, ils s'obtiennent par les techniques vues plus haut, la méthode d'EVERETT et les réactions mettant en jeu les sulfures d'ammonium et de sodium.

C. — Dérivés trisulfurés.

Trisulfure de dialcoyl (aryl) arsines.

Trisulfure de cacodyle (même observation que précédemment) :



Le trisulfure de cacodyle peut s'obtenir par action du soufre en excès sur le sulfure de cacodyle.

En série aromatique, SCHULTE [94] a obtenu le trisulfure de phénylarsine par action du sulfure d'ammonium sur le sel d'ammonium de l'acide phénylarsinique. (La méthode d'EVERETT est applicable.)

II. — ARSENIC PENTAVALENT.

Acides thiométarsiniques.

Ils correspondent aux acides métarsiniques :



Seuls, les sels sont connus.

Enfin, un acide monothiométarsinique a été isolé :

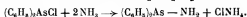


Dérivés azotés.

Ils se divisent en dérivés aminés, cyanés et sulfocyanés.

$R_2 = \text{As} - \text{NH}_2$ dialcoyl (aryl) aminoarsines.

Dérivés aminés : Ils se préparent par action de l'ammoniac sur les arsines halogénées en solution benzénique [95] :

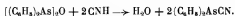


Ces composés s'hydrolysent facilement en donnant l'oxyde correspondant de la série du cacodyle.

Dérivés cyanés : Nomenclature analogue à celle des halogénures.

On peut les obtenir :

1° Par l'acide cyanhydrique sur l'oxyde de cacodyle [90] :

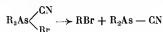


2° Par substitution par le groupement « CN » du chlore d'un halogénure d'arsine, par le cyanure de mercure :



Cette réaction est applicable en série aromatique.

3° Par dégradation thermique d'un bromocyanure d'arsine tertiaire :



Propriétés chimiques. — Les arsines cyanées aromatiques sont plus stables que les dérivés correspondants de la série grasse. Ce sont des produits extrêmement toxiques. Le cyanure de cacodyle est l'un des produits les plus dangereux que l'on connaisse [96].

Elles sont hydrolysées, le cyanure de diphénylarsine conduit ainsi à la carboxydiphénylarsine.

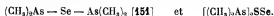
Dérivés sulfocyanés. — Nomenclature identique à celle des chlorures.

Ils s'obtiennent par action du sulfocyanure de potassium sur les dérivés halogénés [97] :

**Dérivés sélénisés.**

Nomenclature identique à celle des chlorures.

Les dérivés sélénisés et sulfosélénisés du cacodyle sont connus, ils répondent à la formule :



(A suivre.)

G. PETIT,

Pharmacien,

Docteur ès sciences physiques.

NOTICES BIOGRAPHIQUES

Le Professeur Paul Grélot (1868-1940).

La Faculté de Pharmacie de Nancy, si cruellement éprouvée durant ces cinq dernières années, vient d'être encore frappée d'un nouveau deuil. C'est, en effet, avec une profonde émotion que les collègues et les amis du Professeur honoraire P. GRÉLOT ont appris, au cours du mois d'octobre, sa mort survenue le 30 août 1940, dans les Vosges, où il s'était retiré.

Rappeler son nom, c'est évoquer l'histoire pharmaceutique de la Lorraine, c'est faire revivre cette vieille Ecole supérieure de Nancy, dont il était l'un des derniers représentants.

Nous avons tous souvenir de sa silhouette familière, de son accueil naturellement aimable. Qu'il soit permis à l'élève, au collègue, à l'ami, de ranimer un instant, en hommage respectueux et dans un sentiment de pitié reconnaissante, cette belle figure nancéienne.

Paul GRÉLOT naquit à Saint-Dié (Vosges) peu avant la guerre de 1870, à l'ombre de la cathédrale, dans une de ces vieilles maisons canoniales qui font l'ornement de la cité déodatienne. Chaque année, il aimait à y revenir pour prendre quelque repos, en ravivant, au contact de la terre natale, ses souvenirs d'enfance.

Après de bonnes études secondaires, il obtint, à Nancy, son diplôme de bachelier, dès 1885, à l'âge de dix-sept ans. L'année suivante, il entra comme stagiaire dans la pharmacie FELZ, à Saint-Dié, et, toute sa vie, il garda un souvenir reconnaissant de l'enseignement qu'il y reçut. Il parlait toujours avec émotion de son ancien maître et lui conserva cette affection fidèle qui fut la dominante de son caractère.

Dès lors, toute sa carrière universitaire allait se dérouler à Nancy. Ses premières années de scolarité le voient triompher dans de nombreux concours; il obtient, en effet, cinq médailles d'argent dont quatre à l'Ecole supérieure de Pharmacie et une à la Faculté des Sciences.

Extrêmement actif, doué d'une intelligence à la fois vive et souple, il est rapidement remarqué et choisi par le Professeur GODFRIN comme préparateur du cours de Matière médicale. C'est dans ce laboratoire qu'il poursuit ses recherches sur le système libéroligneux

floral des Gamopétales bicarpellées, il en fera d'ailleurs sa thèse de Doctorat ès Sciences après avoir obtenu brillamment ses diplômes de Pharmacien de 1^{re} classe en 1893, et de licencié ès sciences naturelles en 1894. Encouragé et guidé, il suit la voie des concours et se



PAUL GRÉLOT

(1868-1940).

fait recevoir agrégé d'Histoire naturelle et de pharmacie en 1899. Ses qualités pédagogiques lui valurent la charge des Conférences libres de Botanique, et, de suite, sa méthode claire et précise, sa facilité d'élocution, furent hautement appréciées des étudiants. Chef

des travaux pratiques d'Histoire naturelle en 1901, il passait enfin Professeur titulaire de la chaire de Pharmacie galénique en 1902.

La création de cette chaire vint à point pour le jeune Maître ; elle comblait d'ailleurs une lacune particulière. En effet, une scission s'était produite en 1876, à Nancy, dans l'enseignement de la Pharmacie. Le titulaire, que l'on venait d'établir, A. DECAMPS, n'enseigna que la Pharmacie chimique ; la Pharmacie galénique fit l'objet d'un cours complémentaire. Ce cours fut confié à J. DELCOMINETE, qui le professa sans interruption du 1^{er} janvier 1877 au 27 juillet 1902. P. GRÉLOT lui succéda.

Dès le début de son professorat, le nouveau titulaire incorpora, l'un des premiers en France, dans son cours magistral, un cours d'analyse des matières alimentaires usuelles. Ultérieurement, il fut chargé de l'enseignement de l'Hydrologie.

En 1903, la Société de Pharmacie de Paris l'avait élu correspondant national.

Au cours de sa longue carrière, le Professeur P. GRÉLOT se vit confier de multiples fonctions. Membre du Conseil de l'Université pendant vingt-quatre ans, Assesseur du Directeur, puis du Doyen, il avait acquis une grande connaissance des règlements administratifs de l'Enseignement supérieur. Bien qu'il eût été, depuis longtemps, l'objet d'affectueuses et pressantes sollicitations, de la part de ses collègues, pour prendre la direction de la Faculté, il refusa toujours, estimant, par modestie, qu'il ne méritait pas un tel honneur.

Membre de la 1^{re} Commission sanitaire de Nancy en 1919, il en fut le vice-président à partir de 1924. Il s'intéressait aussi aux Sociétés locales, et, durant vingt ans, il resta Secrétaire général de la Société des Sciences de Nancy. Ses connaissances en Bromatologie lui avaient fait accepter la place d'expert près des tribunaux.

P. GRÉLOT sut parfaitement associer les exigences de ses fonctions professionnelles de Pharmacien-chef des Hospices avec celles que lui imposait son enseignement. Se dépensant sans compter, il avait d'ailleurs ajouté à cette charge un cours bénévole de pharmacie pratique pour les élèves infirmières de l'Union des Femmes de France.

Il n'en oubliait pas pour cela son rôle de Professeur. Estimant que la première qualité d'un maître consiste à faire passer les exigences de l'enseignement avant toute autre considération, si impérieuse fût-elle, il a rempli ses fonctions professionnelles avec une régularité, une ponctualité qui étaient pour tous un magnifique exemple.

Ayant été son élève avant de lui être lié par la reconnaissance et l'amitié qui devaient s'ensuivre, je ne puis évoquer sans émotion l'impression profonde que fit sur moi son enseignement, si vivant,

si personnel, dans le cadre de notre vieil amphithéâtre. Comme il le disait lui-même, il voulait rester clair, précis, méthodique, quelquefois, mais volontairement, terre à terre, en tous cas toujours utile. Son cours n'était pas exclusivement d'un galéniste, mais il relevait beaucoup de la Chimie analytique appliquée aux médicaments, aux matières premières destinées à les préparer et aux matières alimentaires dont le pharmacien peut être amené à s'occuper en qualité d'expert.

D'un patriotisme ardent, il avait pleinement rempli ses obligations militaires. Pharmacien aide-major en 1898, il fut mobilisé avec le grade de Pharmacien major le 2 août 1914 et fut affecté aussitôt comme Chef de service à l'Hôpital militaire de Nancy. En 1916, il devenait Pharmacien adjoint au Directeur du Service de Santé de la 21^e Région. C'est à ce poste qu'il fut fait, la même année, Chevalier de la Légion d'honneur. Six ans après, il était promu Pharmacien Lieutenant-Colonel de réserve. Les événements tragiques dont nous sommes encore meurtris ont certainement hâté sa mort.

Appelé, il y a sept ans, par l'inexorable limite d'âge, à prendre sa retraite, il mit fin aussitôt à une solitude qu'il s'était imposée pendant plusieurs années et rejoignant le pays natal, il y vécut en philosophe près des siens.

Fréquemment, il aimait à venir à l'Assemblée annuelle de l'Association des Anciens étudiants, dont il était toujours resté membre. « Elle me procure, disait-il, la joie de revoir des amis, des contemporains, mais aussi celle de me retrouver près de quarante promotions de pharmaciens, dont la plupart se souviennent de leur ancien maître, qui les aimait bien. J'ai fait ce que j'ai pu pour que nos élèves maintiennent à notre belle profession son antique renommée de corporation savante, forte et respectée. »

Travailleur consciencieux, il savait s'attirer la sympathie de tous ceux qui l'approchaient dans l'accomplissement de sa tâche. Pendant près d'un demi-siècle, il dirigea de nombreuses thèses se rapportant, non seulement à la Pharmacie galénique, mais aussi aux produits alimentaires, et en particulier au lait et au vin.

L'étude des eaux d'alimentation des principales villes de l'Est l'intéressait également et il associait volontiers à ses recherches, ceux de ses élèves qui lui en manifestaient le désir.

L'activité qu'il dépensait dans de multiples domaines ne l'empêchait pas de consacrer personnellement une partie de son temps à la recherche scientifique. On lui doit une cinquantaine de notes publiées dans le *Bulletin de la Société des Sciences de Nancy*, dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, aux *Annales des Falsifications*.

Tous ceux qui ont connu le Professeur P. GRÉLOT conserveront le souvenir d'un maître bienveillant, aux côtés de ceux qui ont noblement servi leur pays, leur province, et honoré l'Université.

A. MEUNIER,

Professeur de Pharmacie galénique
à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX ORIGINAUX DE PAUL GRÉLOT.

- Quelques remarques sur le Rouge Congo (*Bull. Soc. Sc. Nancy*, mai 1895).
- Recherche sur la nervation carpellaire chez les Gamopétales bicarpellées de BENTHAM et HOOKER (*C. R. Ac. Sc.*, mai 1896, **122**, 1144).
- Recherche sur la concrescence et la zygomorphie dans le calice des Gamopétales bicarpellées (*Bull. Soc. Sc. Nancy*, juillet 1896).
- Sur quelques exemples de lignification de l'épiderme placentaire (*Bull. Soc. Sc. Nancy*, novembre 1896).
- Sur les faisceaux staminaux (*Revue gén. Botanique*, 1897, **9**, 273).
- Sur l'indépendance de certains faisceaux dans la fleur (*C. R. Ac. Sc.*, août 1897, **125**, 330).
- Recherches sur le système libéroligneux floral des Gamopétales bicarpellées. *Thèse Doct. ès Sc. nat.*, Paris 1897-1898. *Ann. Sc. nat.*, 1898 (8^e s.), **5**.
- Notes tératologiques sur le *Veronica prostrata* L. (*Revue gén. Botan.* 1899, **11**, 5).
- Origine botanique des caoutchoucs et gutta-percha (*Thèse d'Agrégation*, Paris, 1899).
- Nouvelles notes tératologiques sur *Veronica prostrata* L. (*Revue gén. Botan.*, 1901, **13**, 417).
- Notes tératologiques sur le *Convallaria majalis* L. (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1901, **3**, 301).
- Recherches sur les laticifères de la fleur des Convolvulacées (*Bull. Soc. Sc. Nancy*, juillet 1902).
- Aperçu sur l'histoire de la pharmacie en Lorraine. La pharmacie d'autrefois, la pharmacie d'aujourd'hui (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1903, **7**, 288).
- A propos des travaux pratiques de Pharmacie [en collab. avec T. KLOPP] (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1904, **9**, 234).
- A propos du centenaire de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1905, **11**, 54).
- Sur la falsification des pâtes dites boules de gomme (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1906, **13**, 236).
- Sur la dissimulation de l'iode en présence de matières sucrées (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1906, (6^e s.), **24**, 154).
- Titrage direct de l'alcali libre et de l'alcali combiné dans les savons (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1907, **14**, 72).
- Inconvénients du bichromate de potassium pour la conservation du lait aux fins d'analyse (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1907, (6^e s.), **25**, 369).
- Sur l'emploi du sublimé comme agent conservateur du lait destiné à l'analyse (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1907, (6^e s.), **25**, 423).
- Sur la difficulté de conclure dans les expertises de lait. Moyen d'y remédier (*Bull. Ass. anc. Elèves Pharm. Nancy*, 1908).
- Sur la présence normale d'amidon dans la moutarde préparée pure (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1908, **15**, 210).
- Caractérisation de faibles quantités de safran [application à la liqueur de menthe verte] (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1911, **3**, 20; *Bull. Soc. Sc. Nancy*, juillet 1910).
- A propos de la présence normale d'amidon dans la moutarde préparée [2^e note] (*Ann. Falsif. et Fraud.*, 1909, 405).

- Sur quelques constantes physiques et chimiques du saindoux et de l'axonge de panne pure (Bull. Sc. pharmacol., 1911, 18, 201).
- Le maquillage des truffes blanches (Bull. Sc. pharmacol., 1911, 18, 257).
- Note sur les vins lorrains et le calcul du mouillage (Journ. Pharm. et Chim., 1911, (7^e s.), 3, 97).
- Pois verts cassés, colorés artificiellement (Ann. Falsif. et Fraudes, 1912, 18).
- Les vins rouges lorrains de la récolte 1911 (Ann. Falsif. et Fraudes, 1912, 424).
- Les vins blancs et les vins gris lorrains de la récolte 1911 (Ann. Falsif. et Fraudes, 1912, 564).
- Edulcoration des vins acides par un moût sans alcool et en partie artificiel (Ann. Falsif. et Fraudes, 1913, 206).
- Etude critique des méthodes de dosage du camphre dans quelques préparations galéniques (Bull. Sc. pharmacol., 1913, 20, 449).
- Précipitation des alcaloïdes par certaines eaux de laurier-cerise (Bull. Sc. pharmacol., 1914, 21, 17).
- L'alcoolat de FIORAVANTI. Caractères d'identité et falsifications (Bull. Sc. pharmacol., 1914, 21, 324).
- Caractérisation de l'acide picrique dans l'urine (Journ. Pharm. et Chim., 1915, (7^e s.), 12, 209).
- Coexistence de l'acide picrique et de l'acide picramique dans l'urine des pseudo-ictériques (Bull. Sc. pharmacol., 1916, 23, 65).
- Les vins de Bruley de la récolte 1921 (Ann. Falsif. et Fraudes, 1922, 292).
- Action des métaux sur les vins traités par l'acide sulfureux (Ann. Falsif. et Fraudes, 1922, 326).
- Les vins de Bruley de la récolte 1922 [en collabor. avec P. ROBERT] (Ann. Falsif. et Fraudes, 1923, 399).
- L'eau-de-vie de mirabelle de Lorraine (Ann. Falsif. et Fraudes, 1924, 261).
- Le camphre brut dans les préparations officielles (Bull. Sc. pharmacol., 1924, 31, 369).
- La pollution des rivières par les eaux résiduaires des hauts-fourneaux (Bull. Sc. pharmacol., 1924, 31, 520 et 589).
- Pilules d'extrait de belladone rongées par les insectes (Bull. Sc. pharmacol., 1927, 34, 414).

Edmond-Emile Blaise (1871-1939).

BLAISE, professeur honoraire aux Facultés des Sciences de Nancy et de Paris, ancien professeur à l'Ecole de Physique et de Chimie, est décédé à Paris le 13 mai 1939 à la suite d'une douloureuse maladie. Ainsi disparaissait, après trente ans d'activité féconde, un homme à la fois grand savant et grand pharmacien. Pendant une vie entièrement consacrée au labeur, il a apporté à la chimie organique française, des contributions fondamentales dont le lustre rejaillit sur notre profession. Si le développement de sa carrière dans les Facultés des Sciences l'a quelque peu éloigné de notre milieu, il était l'un des nôtres. Formé aux disciplines de l'enseignement de la Faculté de Pharmacie de Paris, c'est là qu'il avait acquis les bases solides d'une culture étendue ; c'est un pharmacien, en même temps savant éminent, le professeur BÉHAL qui, non seulement l'a initié à la chimie, mais a fait naître et grandir, en lui, la vocation scientifique.

Il est né à Montreuil-sous-Bois en 1871. Son père exerçait la pharmacie

dans cette ville où, jeune diplômé, il était venu l'un des premiers, ouvrir une officine. Ce dernier, bien qu'il ait, dans sa jeunesse, rempli, aux côtés du professeur RICHE, les fonctions de préparateur, ne s'était pas orienté vers les études supérieures ; il s'était contenté d'être excellent praticien et d'acquérir, comme tel, une notoriété flatteuse que lui valaient sa conscience professionnelle et le souci qu'il prenait des intérêts de ses confrères. On lui doit, en particulier, la fondation de la Société coopérative créée entre pharmaciens pour la fabrication de l'iode. Il était originaire de Châtenois (Vosges) et, comme son épouse était native de Metz, leur fils aimait à dire qu'il était authentiquement lorrain.

Ce fils après de brillantes études secondaires, au cours desquelles il eut comme condisciple Georges URBAIN, acquit le baccalauréat ès sciences ; puis, comme il arrive souvent dans les familles médicales et pharmaceutiques, il opta pour la profession qu'avait embrassée son père. Après avoir accompli son stage officinal, il prenait sa première inscription en vue du diplôme de pharmacien en 1891.

Or, en cette même année, le professeur BÉHAL, alors qu'il n'était qu'agrégé, inaugurait, à la Faculté de Pharmacie, le célèbre cours libre de Chimie organique qui devait révolutionner, dans cet établissement, l'enseignement de cette partie de la Science. BLAISE fut l'un des heureux privilégiés appelés à entendre ces leçons dès leur première année d'Ecole. Le nouvel enseignement qu'inspirait une foi absolue et qu'appuyait une parole persuasive et vibrante, exerça sur lui une impression si profonde qu'elle devait décider de son avenir.

L'année suivante, en 1892, il prenait part avec succès au concours de l'Internat en pharmacie des Hôpitaux. Cette réussite lui avait apporté l'espoir de devenir interne à l'Hôpital Ricord où le professeur BÉHAL avait établi un centre de recherches. Autour de ce chef d'Ecole était venue se grouper toute une ardente jeunesse qu'animait une activité fiévreuse ; ce milieu était bien fait pour l'attirer. La malchance voulut que le manque d'une place libre l'obligeât, pour sa première année d'Internat, à se contenter d'entrer à l'Hôpital de la Pitié. L'année suivante lui apporta la satisfaction cherchée en lui permettant de faire partie de la célèbre salle de garde de Ricord où il devait être appelé à vivre avec Ch. MOUREU, Em. VINCENT, A. VALEUR, Ch. DESGREZ, A. RICHAUD, M. TIFFENEAU.

Dans la suite, il se faisait recevoir comme licencié ès sciences et comme pharmacien ; il remportait, en 1896, la médaille d'or de l'Internat ; en 1897, il se présentait à un concours de pharmacien des Hôpitaux ; il ne fut pas favorisé par le sort, mais il devait trouver, plus tard, un dédommagement à ce déboire.

Au moment où BLAISE arrivait, en qualité d'interne, au laboratoire du professeur BÉHAL, celui-ci, après avoir terminé (avec E. CHOAY) ses

belles expériences d'analyse immédiate relatives à la composition de la créosote officinale, venait d'entreprendre un travail d'ensemble sur une question alors fort controversée, celle de la constitution chimique du camphre. Il appela immédiatement le jeune élève à collaborer avec lui pour l'étude de la préparation et des propriétés d'un composé



EDMOND-ÉMILE BLAISE
(1871-1939).

nouveau, l'acide campholénique. Il ne tarda pas à reconnaître chez son nouveau disciple, au cours de cette mise en commun de leurs efforts, un goût très prononcé pour la recherche scientifique et une aptitude remarquable pour les opérations qu'elle nécessite ; il lui marqua, bientôt, l'estime en laquelle il le tenait en publiant, sous leurs deux noms, une partie des faits observés par eux. La première communication portant le nom de BLAISE remonte à l'année 1895.

Le professeur avait jugé que son élève était capable de voler de ses

propres ailes et de s'assurer, à lui seul, un succès complet au doctorat ès sciences. Et voulant, quelque peine qu'il en eût lui-même, lui laisser, pour ce but, une indépendance totale, il demanda à son propre maître Ch. FRIEDEL d'accueillir le néophyte dans son laboratoire à la Sorbonne. C'est là que le jeune chimiste, en trois années, de 1895 à 1898, put réaliser un magnifique ensemble de recherches originales portant sur la reproduction synthétique de plusieurs produits de dégradation de la molécule du camphre. Les conclusions en furent présentées, en 1899, comme thèse pour le doctorat ès sciences. La soutenance fut particulièrement brillante et j'en désire rappeler un détail.

Le président de thèse primitivement choisi était Ch. FRIEDEL ; mais ce savant étant, sur ces entrefaites, décédé, le choix d'un autre professeur fut nécessaire ; DUCLAUX, professeur de chimie biologique, fut désigné. Le nouveau président, au cours de la soutenance, écouta l'exposé de la thèse, puis la discussion consécutive ; lorsqu'il prit, finalement, la parole, il fit remarquer au candidat que l'objet du débat se trouvant, par sa nature même, quelque peu étranger à ses propres préoccupations scientifiques, il n'ajouterait rien aux argumentations présentées par ses assesseurs ; ce qu'il tenait à noter, c'est qu'il avait su apprécier, à leur valeur, la méthode et la maîtrise avec lesquelles l'auteur de la thèse avait rendu compte de son travail.

Ce jugement concernant le nouveau Docteur ne fut, sans doute, pas étranger à la suite que comporta cette soutenance. Quelques mois après, en effet, en 1900, BLAISE était nommé maître de Conférences de chimie à la Faculté des Sciences de Lille, à l'âge de vingt-neuf ans. Il prit possession de son poste et, en quelques mois, son enseignement était constitué, son activité au laboratoire se manifestait déjà par des publications ; mais bientôt, en 1902, on lui accordait, à la Faculté des Sciences de Nancy, la succession de L. BOUVEAULT. C'était un bel avancement : l'Université lorraine allait offrir au nouveau venu un laboratoire moderne bien installé, une dotation plus forte en moyens financiers ; mais, surtout, la promotion, relativement nombreuse d'ingénieurs chimistes sortant, chaque année, de l'Institut chimique, allait lui permettre un recrutement facile et régulier de collaborateurs. Cette jeunesse laborieuse devait lui permettre d'étendre le champ de son activité, de multiplier les sujets de travail, d'accroître de jour en jour l'importance de sa production scientifique. En moins de dix ans, il accomplit à Nancy un effort prodigieux et effectua ses recherches les plus marquantes ; en même temps, de nombreux docteurs sortaient de son laboratoire ; je citerai, parmi eux, H. GAULT, actuellement professeur à la Sorbonne.

En 1909, il était nommé professeur. Devenu chef d'Ecole, il comptait au nombre des représentants les plus autorisés de la chimie organique française.

Vers cette époque, la maîtrise de Conférences de chimie organique de la Sorbonne étant devenue vacante, HALLER, professeur, invita BLAISE à venir l'occuper. Celui-ci en éprouva d'abord quelque crève-cœur. Ce changement allait l'obliger à renoncer momentanément à son titre de professeur, à quitter une ville qui lui avait été très hospitalière, où son travail avait pu être particulièrement fructueux. Mais l'appel de Paris finit toujours par être irrésistible ; lui-même devait y céder d'autant plus facilement qu'il allait retrouver sa famille, ses maîtres, ses amis de jeunesse ; il arriva, en 1910, accompagné de son préparateur WOHLGEMUTH et se faisant suivre d'un important matériel qui devait lui permettre de reprendre sans délai, à la Sorbonne, les expériences commencées à Nancy. L'installation put être rapide et de nouveaux élèves ou collaborateurs se présentèrent bientôt, parmi lesquels M^{lle} MONTAGNE, MM. CORNILLON et CARRIÈRE.

Lorsqu'éclata la guerre de 1914, BLAISE n'échappa pas à la règle qui éloignait les travailleurs de leurs laboratoires ; il avait été mobilisé dans une formation sanitaire comme pharmacien aide-major. Il fut, par bonheur, mis en sursis, dès le mois de septembre, pour être attaché à l'Office des Produits chimiques et pharmaceutiques que le professeur BÉHAL avait reçu, de divers Ministères, la mission de créer ; il y joua un rôle actif, jusqu'au moment où la Direction de l'Artillerie lui demanda sa collaboration. Il s'installa alors dans les bureaux de Saint-Thomas d'Aquin ; la façon dont il s'acquitta de ses fonctions lui valut, en 1918, l'attribution de la croix de la Légion d'honneur.

A la fin de la guerre, en 1918, notre savant, à qui l'Académie des Sciences venait d'accorder le prix JECKER, revint à la Sorbonne et retrouva l'habitude qu'il avait de consacrer à son laboratoire tout le temps que lui laissaient ses fonctions d'enseignement. Mais il avait quelque peu vieilli ; il devint las de la vie solitaire qu'il avait menée jusque-là et épousa, en 1920, la veuve d'un de ses amis d'enfance ; il trouva en elle une compagne attentive et dévouée dont la douce présence vint exclure toute monotonie de son intérieur.

Suivant cet heureux changement, deux événements survenaient en 1925 comme couronnement à tout son passé ; il était promu officier de la Légion d'honneur et, d'autre part, A. HALLER se trouvant atteint par la limite d'âge, il était appelé par l'unanimité du Conseil de la Faculté des Sciences, à lui succéder comme professeur de chimie organique à la Sorbonne.

Les honneurs et les distinctions se présentaient à lui les uns après les autres quand un cruel destin vint l'empêcher de ressentir pleinement les joies et les satisfactions qui devaient en résulter pour lui. Il se préparait à inaugurer bientôt son enseignement magistral lorsqu'il fut atteint d'une maladie insidieuse qui se révéla, soudainement, si grave, qu'il dût quitter Paris au plus vite afin que les dernières chances

d'amélioration de son état de santé ne fussent pas réduites à néant. Il resta éloigné de Paris pendant plus de deux ans ; les soins qu'il reçut pendant cette période, l'action du régime imposé, sa volonté de vivre provoquèrent une guérison partielle qui permit son retour à Paris. Il abandonna, alors, l'enseignement, provisoirement d'abord, puis définitivement en 1934.

Cet abandon ne devait pas avoir pour conséquence une retraite définitive. Il limita son effort à la collaboration, commencée vers 1920, qui le rattachait à la Société des Usines chimiques Rhône-Poulenc, il se consacra désormais exclusivement au développement de l'industrie chimique ; il remplit les fonctions de Directeur scientifique jusqu'au moment où le mal qui devait l'emporter triompha de sa résistance physique, sa résistance morale n'ayant jamais faibli.

L'œuvre scientifique de BLAISE est considérable et variée. Les aldéhydes, les cétones, les dicétones, les acides à fonction éthylénique, les acides-alcools, les acides cétoniques, les acides bibasiques, ont fait l'objet de ses préoccupations ; plusieurs de ces sujets ont été étendus, approfondis ou renouvelés par lui quand il ne les a pas créés de toutes pièces. Il a constitué, en entier, la chimie des dérivés organométalliques mixtes du zinc ; ce travail qu'il avait particulièrement à cœur mettait aux mains des chimistes organiciens des réactifs de grande valeur.

Les apports qu'il a faits à la Chimie organique sont dus surtout à son action personnelle ; toujours présent au laboratoire, il y opérait lui-même avec autant de talent que de plaisir. Passionné pour la recherche, il était doué des qualités qui y sont le plus utiles : la patience, la persévérance, la ténacité ; il savait discerner soit de façon intuitive, soit en s'aidant d'une érudition fort étendue, les bonnes directions et les points utiles qui pouvaient lui procurer le succès.

Sous un abord froid, il cachait les précieuses qualités de cœur d'un homme excellent. Sa famille était pour lui l'objet d'une sorte de culte ; ses amis conservent un souvenir ému de la délicatesse de ses sentiments.

M. SOMMELET,

Professeur de Chimie organique
à la Faculté de Pharmacie de Paris.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

CARRÉ (Pierre). **Précis de technologie et de chimie industrielle**. 4^e édition, 3 vol. brochés, ensemble, 344 fr. J. B. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris. **Tome I** : *Les problèmes généraux de l'industrie chimique*, vi-439 p., 275 fig. (index de 7 pages), 1938. — **Tome II** : *Les industries des produits minéraux*, viii-594 pages, 137 fig. (index de 10 pages), 1939. — **Tome III** : *Les industries des produits organiques*, xii-784 pages, 92 fig. (index de 23 pages), 1939. — Peu de livres, mais de bons livres. Telle doit être, par ces temps de restrictions, la consigne pour ceux d'entre nous que leurs goûts ou les nécessités professionnelles avaient accoutumés à l'achat, indispensable croyaient-ils, des « derniers parus ».

Ces temps sont révolus. D'autres nécessités, inéluctables cette fois-ci, se sont imposées qui ont aboli pour longtemps peut-être la caste des bibliophiles, ne laissant guère aux librairies techniques pour seule clientèle que celle des besogneux.

Parmi ceux-là, hélas, un trop grand nombre de nos confrères sont venus prendre rang. Pour de multiples raisons que nous n'avons pas à analyser ici, beaucoup d'entre eux ont été détournés de l'exercice normal de leur art, entendons par là de la pharmacie d'officine où semblaient les avoir confinés des mœurs séculaires. De force, les voilà jetés dans un monde nouveau où l'occasion leur est donnée, en échange, de mettre à profit le caractère quasi encyclopédique de leurs études.

A ces études que certains trouvaient bien longues, on pourrait peut-être, en l'occurrence, reprocher de ne point développer suffisamment certains aspects communs des diverses branches de l'industrie chimique, dont l'industrie pharmaceutique proprement dite n'est qu'un rameau.

Le livre de M. Pierre CARRÉ viendra combler cette lacune et donner à nos collègues désireux de s'initier aux techniques d'atelier ou d'usine d'excellentes notions fondamentales de science industrielle.

« Si l'on observe, dit l'auteur dans l'introduction de sa 4^e édition, que bien des industries qui poursuivent des buts différents ont les mêmes besoins fondamentaux, et utilisent des appareils analogues ou basés sur les mêmes principes, on est conduit à diviser l'étude de la chimie industrielle en deux parties principales. La première comprend les problèmes généraux qui se posent à toutes les industries chimiques. Ces problèmes généraux concernent les matériaux communs, comme l'eau et les combustibles, le chauffage et l'appareillage au moyen duquel on résout les problèmes mécaniques et physiques, comme le broyage, la distillation, etc. La seconde comprend les substances usuelles travaillées et fabriquées par l'industrie chimique, leur origine..., et elle sera divisée en deux groupes : celui des produits minéraux et celui des produits organiques... »

L'exposé des motifs justifie la division de l'ouvrage en trois tomes comme nous l'avons indiqué plus haut et parmi lesquels le premier est certainement le plus intéressant pour un complément d'information à l'usage du corps pharmaceutique. Dans ce tome, l'auteur envisage tour à tour : le choix de l'emplacement de l'usine et l'observation des règlements administratifs, l'eau, les

combustibles, le chauffage, la production du froid, les opérations de broyage, classement, mélange, dissolution, extraction... à grande échelle, les transports dans l'usine, la distribution des matières et la mesure des débits. Le tout est présenté avec le souci constant de faire connaître, en même temps que le principe des opérations, les facteurs du succès et surtout les relations des faits entre eux.

Le second tome, réservé aux industries minérales, renseignera, le cas échéant, ceux de nos confrères qui ont à connaître des questions d'hygiène industrielle sur les techniques et les sources de pollution dans quelques domaines de la grande et de la petite industrie chimique, la métallurgie, la fabrication des matériaux de liaison, la verrerie et la céramique, les pigments, peintures, encres et vernis..., toutes questions faisant l'objet de débats dans les séances des conseils d'hygiène ou les services de surveillance des établissements classés.

Dans le troisième tome, enfin, à côté d'une revue des produits pharmaceutiques en 150 pages, — nécessairement bien éloignée des véritables Traités de nos maîtres LEBEAU, GORIS et ASTRUC, — d'autres excellents chapitres seront par contre les bienvenus, notamment ceux relatifs aux matières colorantes, aux huiles essentielles et produits utilisés en parfumerie, aux corps gras et aux cires. Vingt pages sur la photographie, trente sur les résines, térébenthines, caoutchouc et matières plastiques artificielles, cinquante sur la filature et les industries connexes (teinture, impression, ...), soixante sur les poudres, explosifs et gaz de combat terminent cet ouvrage parfaitement à jour qui justifie une fois encore l'excellente réputation de son auteur.

Au surplus, de copieux index, une typographie soignée, un texte bien expurgé des ridicules, mais toujours énervantes « coquilles », ... mais nous touchons ici à l'art du bibliophile... R. DOLIQUE.

ROGER (H.) et BINET (Léon). **Traité de Physiologie normale et pathologique. Tome XII.** Un vol. in-4°, xv-541 pages, avec 121 fig. Prix : broché, 125 fr. ; relié, 150 fr., MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1940. — Les progrès de la Physiologie et des deux sciences qui lui sont intimement associées, la Biochimie et la Biophysique, ont conduit les directeurs du *Traité de Physiologie normale et pathologique* à adjoindre aux onze volumes précédents et pour les compléter un volume supplémentaire traitant des questions nouvelles.

Une des plus importantes est incontestablement celle des transporteurs d'hydrogène. Déjà LAVOISIER avait indiqué que la respiration est une combustion lente de carbone et d'hydrogène; mais son idée géniale n'avait été retenue qu'en partie, puisqu'on assignait pour origine à la chaleur animale la simple combustion du carbone. La faiblesse de ce système fut établie par les expériences de PASTEUR montrant que certains microbes vivent à l'abri de l'air. Par la suite, EHRLICH et Armand GAUTIER reconnurent que des oxydo-réductions se produisent dans toutes les cellules animales.

L'oxydation de l'hydrogène n'est pas un processus simple. Sous la dépendance de réactions partielles, qui commencent par des déshydrogénations et se continuent par un transport d'hydrogène, il se produit en trois temps : détachement de H₂ de la matière organique; voyage de H₂ sur une série de composés englobés sous le nom de transporteurs d'hydrogène et parmi lesquels on peut citer le *glutathion*, les *vitamines B₁* et *B₂*, l'acide ascorbique, etc.; enfin H détaché de son électron continue le voyage par les *cytochromes* pour arriver à O₂.

L'histoire des oxydations conduit tout naturellement à parler de la cha-

leur animale, de la fièvre et plus spécialement des agents *hyperthermisants* physiques (courants de haute fréquence), chimiques (β -tétrahydronaphtylamine, phénols nitrés, huile soufrée) ou biologiques (autolysats de levure, toxines et vaccins). Elle entraîne par ailleurs une révision de nos connaissances sur les vitamines. Celles-ci ne constituent pas un groupe spécifique de substances; elles ne sont reliées entre elles que par la qualité négative de ne pas être produites par synthèse dans notre organisme? La notion de carence elle-même est insuffisante: comment expliquer qu'un cas de pneumonie soit amélioré par l'administration de vitamine C. La chimie a fourni la plupart des vitamines sous une forme pure et en quantité illimitée. Il reste encore à trouver comment les appliquer avec le plus d'avantages. Les excellentes monographies consacrées aux vitamines A, B₁, B₂, P-P, B₆, C, D et E ne manqueront pas d'y contribuer.

De curieux problèmes sont encore étudiés dans ces pages concernant les greffes ou transplantations, la cicatrisation et la régénération; on y voit comment créer des monstres doubles, déplacer des organes, reconstruire des tissus, régénérer des bras, des pattes ou des dents! Enfin, deux articles de neuro-physiologie sont consacrés à l'inhibition et à la *dynamogénie*, ainsi qu'à l'électro-encéphalographie (enregistrement des fluctuations du potentiel de l'écorce cérébrale).

Chacun de ces chapitres est rédigé par un ou plusieurs des spécialistes choisis parmi les plus qualifiés; nous les citerons en bloc et par ordre alphabétique, en nous excusant de ne pouvoir leur adresser respectivement les compliments qu'ils méritent par leurs exposés à la fois très documentés et nécessairement succincts. Ce sont MM. E. AUBEL, E. J. BIGWOOD, LÉON BINET, P. BOULANGER, F. BREMER, A. CHEVALLIER, V. DEMOLE, A. GIROUD, P. KARRER, A. LEULIER, R. MAY, A. MAYER, J. MILLOT, G. MOURIQUAND, M. OZIO DE ALMEIDA, A. SZENT-GYÖRGYI, J. THOMAS, J. TITECA et G. WELLER. R. LECOQ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie analytique.

Action du réactif de Nessler sur le sulfure d'éthyle dichloré (ypérite) et les β -chlorovinylechlorarsines (lewisite) en milieu aqueux. DELGA (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 5-8. — La présence d'ypérite ou de lewisite dans l'eau gêne la recherche et le dosage de l'ammoniaque au moyen du réactif de NESSLER. Les réactions observées permettent d'utiliser ce réactif non seulement pour l'étude de la potabilité des eaux, mais encore pour les essais toxicologiques. Avec l'eau ypéritée, on observe la formation d'un précipité blanc, encore visible pour une concentration de 0 gr., 07 par litre. L'eau lewisitée donne des précipités ou des colorations variables selon la concentration en toxique. La sensibilité est de 0,001 % exprimée en As. R. CA.

Kjeldahlisation de quelques alcaloïdes en présence de catalyseurs complexes au mercure, cuivre et sélénium. DREVON (B.) et ROUSSIN. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 18-31. — Dans une première partie, les auteurs font un exposé critique des divers catalyseurs employés dans la kjeldahlisation de nombreuses molécules azotées. Les

résultats expérimentaux, exposés dans la seconde partie du travail, peuvent être ainsi résumés : 1° L'emploi des catalyseurs complexes à base de mercure, cuivre et sélénium pour la kjeldahlisation des alcaloïdes ne présente aucun avantage manifeste sur les catalyseurs antérieurement proposés; 2° Parmi les substances étudiées, seules l'apomorphine, l'ésérine, la caféine, la strychnine se laissent convenablement kjeldahliser; 3° Lorsque l'opération ne doit pas se faire avec un rendement théorique, celui qu'on observe est très variable, quelles que soient les précautions prises pour assurer une similitude rigoureuse des conditions expérimentales; 4° L'étude systématique des rendements de la kjeldahlisation du chlorhydrate de morphine au moyen du catalyseur complexe au sélénium confirme les résultats annoncés dès 1924 par FLEURY et ses collaborateurs : faible influence de la nature des constituants du catalyseur, pourvu que la température atteinte soit aussi élevée que possible. R. Ca.

Une nouvelle réaction colorée du chlorure de phénarsazine. DELGA (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 73-76. — En solution acétique, en présence de nitrate d'argent, le chlorure de phénarsazine donne une coloration jaune verdâtre dont la limite de sensibilité se trouve comprise entre 0,02 et 0,04 milligr. (dans la prise d'essai). Cette réaction peut être utilisée pour la recherche de ce toxique dans l'eau, en opérant au bain-marie sur 5 cm³ de cette dernière, avec 0 gr., 25 de NO₃Ag et 5 cm³ d'acide acétique pur. R. Ca.

Action d'un réactif iodo-cuivreux sur les alcaloïdes. Réactions de précipitation et réactions colorées. PÉRONNET (M.) et GUÉNIN (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 142-147. — Le réactif iodo-cuivreux utilisé donne des combinaisons insolubles avec la plupart des alcaloïdes; la détection du sulfure de diéthyle $\beta\beta'$ dichloré (ypérite) dans l'eau, au moyen de ce réactif, n'est donc spécifique qu'à la condition d'identifier le sulfure de diéthyle $\beta\beta'$ diiodé formé (petits cristaux incolores, fusibles à 62°). Ce même réactif donne avec l'éphédrine base et l'ésérine ou ses sels, des colorations caractéristiques; enfin, il ne donne rien avec les glucosides ou les barbituriques principaux. R. Ca.

Toxicologie.

Emploi de l'acétone pour l'extraction des alcaloïdes dans des milieux riches en matières sucrées et dans des préparations galéniques. CHÉRANY (P.) et PAPAVASSILOU (M^{me} M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 69-73. — L'extraction des petites quantités d'alcaloïdes dans des milieux sucrés peut être réalisée avec d'excellents rendements par l'acétone à chaud en présence de carbonate de sodium sec ou de borate de sodium desséché. La méthode peut être avantageusement étendue à l'essai des préparations galéniques à base d'alcaloïdes. R. Ca.

Sur la caractérisation dans l'urine de divers produits médicamenteux et toxiques. FABRE (R.) et CISMARU (M^{me} A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 137-140. — A) *Technique d'extraction des barbituriques* : L'urine acidifiée par l'acide sulfurique est saturée par du sulfate d'ammonium purifié et extraite à l'acétone. L'acétone est déshydratée sur chlorure de calcium desséché pulvérisé. Sur le résidu d'évaporation, on pratique la réaction de PARRI. Ce résidu peut être purifié par sublimation

d'une manière simple et rapide. B) *Technique de recherche et de dosage de l'arsenic dans l'urine* : L'arsenic est entraîné à l'état d'arséniate ammoniacomagnésien dans un précipité de phosphate ammoniacomagnésien formé dans l'urine après destruction de la matière organique par le mélange de $\text{ClO}_2 + \text{ClH}$. Le dosage a lieu, sur le précipité mixte, par la méthode de CARBIER ou par action du réactif de BOUGAULT, selon la technique néphélémétrique de HARISEF. R. CR.

Sur la recherche du chloralose dans l'urine. CHÉRAMY (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 233-234. — 20 cm³ d'urine additionnée de 1 cm³ de SO_2H_2 pur et de 0 gr., 30 de noir décolorant (Norit Poulenc, par exemple) sont maintenus à l'ébullition à reflux cinq à dix minutes. La liqueur, refroidie et filtrée, est placée dans un tube à essais avec 2 à 3 cm³ de pyridine incolore et son volume de lessive de soude. Le mélange, bien agité, est porté une à deux minutes au B. M. bouillant. En présence de chloralose, la couche surnageante se colore en rose ou rouge cerise suivant les quantités mises en œuvre. La réaction est positive avec 0 gr., 10 de chloralose par litre. Elle est fournie également par le chloral, le chloroforme, le bromoforme, l'iodoforme, mais il est possible, grâce à elle, de soupçonner la nature de l'hypnotique ingéré et d'instituer un traitement approprié. R. CR.

Chimie biologique.

Une technique du dosage colorimétrique de la sulfanilamide et de ses dérivés libres ou conjugués dans les liquides de l'organisme SERVANTIE (L.) et DEMANGE (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 3, p. 102-112. — Formation suivant une technique de MARSHALL d'un composé azeïque rouge carmin avec la carboxy-sulfamidochrysoidine. Dosage avec le colorimètre à cellule photo-électrique de K. A. EVELYN, modifié par les auteurs. La sensibilité de la méthode permet de doser le milligramme de sulfanilamide par le titre de sang, lait ou urine. R. R.

Sur la présence constante du brome dans les cheveux. VITTE (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, 78, n° 2, p. 60-70. — Il a été trouvé qu'en l'absence de médication bromée, l'urine, la salive et les matières fécales contiennent toujours des traces de brome. Il en est de même pour les cheveux : à la suite de dosages effectués pour quatre sujets, l'auteur a trouvé du brome dans des proportions de 0 milligr. 2 à 0 milligr. 7 pour 100 gr. de cheveux. R. R.

Extraction et propriétés du virus des taches rondes du tabac. The isolation and properties of tobacco ring spot virus. STANLEY (W. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 129, n° 2, p. 403. — Un nucléoprotéide de poids moléculaire élevé (3.400.000) a pu être isolé. Il possède les propriétés du virus des taches rondes du tabac, il est rendu inactif par chauffage à +64° ou quand la concentration en ions hydrogène est telle que le pH est inférieur à 6 ou supérieur à 9. R. L.

Chimie de la peau humaine. III. Présence de la méthionine dans la couche cornée de la peau humaine. The chemistry of human skin. III. The occurrence of methionine in human skin (*stratum*

corneum). WILKERSON (V. A.) et TULANE (V. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 477. — Cystine et méthionine représentent chacune près de 50 % du soufre total de la peau humaine. R. L.

Teneur en acide nicotinique du sang des mammifères. The nicotinic acid content of the blood of mammalia. PEARSON (P. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 491. — Au moyen d'une technique adaptée, l'auteur a pu constater que presque toute la quantité d'acide nicotinique du sang est présente dans les globules rouges. R. L.

Etude de la composition chimique du « *Cysticercus fasciolaris* ». Concerning the chemical composition of *Cysticercus fasciolaris*. SALISBURY (L. F.) et ANDERSON (R. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 505. — Les lipides du *Cysticercus fasciolaris* sont constitués, pour une faible part par des glycérides, mais surtout par des phospholipides et du cholestérol. Les larves séchées contiennent environ 30 % de glycogène. R. L.

Le dosage de l'urée sanguine. The determination of blood urea. HOWELL (S. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 644. — Le dosage de l'urée par action de l'uréase extraite de la fève Jacques (*Canavalia*) est faussé par la présence d'un enzyme secondaire producteur d'ammoniaque. R. L.

Etudes sur la structure du facteur antidermatite du poulet. Studies on the structure of the chick antidermatitis factor. WOOLLEY (D. W.), WAISMAN (H. A.) et ELVEHJEM (C. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 673. — Le facteur antidermatite du poulet est identique au facteur de croissance de la levure. Il est constitué par un hydroxyacide combiné à la de β -alanine. R. L.

Influence de la carence en cuivre et en fer sur l'oxydase du cytochrome des tissus du rat. The effect of deficiencies in copper, and iron on the cytochrome oxidase of rat tissues. SCHULTZE (M. O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **129**, n° 2, p. 729. — Le cuivre seul paraît indispensable à la formation et au maintien de l'activité de l'oxydase du cytochrome des tissus du foie et du cœur chez le rat. R. L.

La synthèse de la cozymase et du facteur V à partir de l'acide nicotinique par les globules rouges humains « in vitro » et « in vivo ». The synthesis of cozymase and of factor V from nicotinic acid by human erythrocyte *in vitro* and *in vivo*. KOHN (H. I.) et KLEIN (J. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 4, p. 1. — La synthèse du facteur V à partir de l'acide nicotinique par les globules rouges humains a été démontrée *in vitro* aussi bien que *in vivo*. Elle semble liée à la production de cozymase aux dépens de l'acide nicotinique. R. L.

L'utilisation de la lipase dans les analyses de lipides. I. Spécificité de la lipase du ricin. The use of lipase in lipid analyses. I. Specificity of castor bean lipase. KELSEY (F. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 4, p. 487. — On peut, dans l'analyse des lipides, séparer les esters du glycérol de ceux du cholestérol en utilisant les propriétés de la lipase du ricin, laquelle est sans action sur les esters du cholestérol, mais au contraire hydrolyse complètement ceux du glycérol. R. L.

L'utilisation de la lipase dans les analyses de lipides. II. Spécificité de la lipase pancréatique. The use of lipase in lipid analyses. II. Specificity of pancreatic lipase. KELSEY (F. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 195. — L'estérase pancréatique qui hydrolyse à la fois les esters du glycérol et du cholestérol est rendue, par l'ammoniaque, inactive vis-à-vis des derniers. Cette propriété peut être utilisée pour séparer quantitativement les esters du glycérol de ceux du cholestérol. R. L.

L'utilisation de la lipase dans les analyses de lipides. III. L'action des lipases du ricin et du pancréas sur les graisses neutres du sang. The use of lipase in lipid analyses. III. The action of castor bean and pancreatic lipase on blood neutral fat. KELSEY (F. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 199. — L'hydrolyse des graisses neutres du plasma sanguin par la lipase du ricin ou la lipase pancréatique donne toujours un résultat inférieur à celui calculé; il pourrait donc y avoir dans le sérum des esters d'acides gras résistant à l'hydrolyse et qui ne sont pas des esters du cholestérol. R. L.

Métabolisme des minéraux, croissance et symptomatologie des rats soumis à un régime extrêmement carencé en phosphore. Mineral metabolism, growth, and symptomatology of rats on a diet extremely deficient in phosphorus. DAY (H. G.) et MC COLLUM (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 269. — Des rats nourris avec un régime renfermant des proportions convenables de Ca et de vitamine D, mais par ailleurs contenant seulement 0,017 % de phosphore, se développent lentement pendant cinq à six semaines puis perdent du poids et meurent deux à trois semaines plus tard. La perte principale en Ca se fait par les urines, tandis que le phosphore est surtout éliminé par les fèces. Une partie du phosphore des os est réemployée par les tissus mous. Ces résultats sont en contradiction avec la théorie d'après laquelle la vitamine D provoquerait, en cas de carence en phosphore, un dépôt de phosphore dans les os et non dans les tissus mous. R. L.

Transformation, chez l'homme, de la testostérone, hormone des testicules, en androstérone, androgène urinaire. Conversion by the human of the testis hormone, testosterone, into the urinary androgen, androsterone. DORFMAN (R. I.), COOK (J. W.) et HAMILTON (J. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 285. — L'ingestion ou l'injection intramusculaire de testostérone à des hommes ayant une sécrétion testiculaire déficiente provoque l'excrétion d'androstérone par les urines. Cette transformation de la testostérone en androstérone prouverait que, chez les hommes, la testostérone serait l'hormone des testicules. R. L.

Relation entre la nature du supplément de complexe vitamine B et la possibilité pour l'homocystine de remplacer la méthionine dans un régime. A relationship between the nature of the vitamin B complex supplement and the ability of homocystine to replace methionine in the diet. DU VIGNEAUD (V.), DYER (H. M.) et KIES (M. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 325. — Un ou des facteurs présents dans l'extrait de son de riz (tikitiki) et un concentré de vitamines du lait rendraient possible l'utilisation de l'homocystine et de l'homocystéine par des animaux maintenus à un régime carencé en méthionine. Ce facteur manquerait dans le mélange thiamine, riboflavine, acide nicotinique et ryzamine B. R. L.

Une méthode pour le dosage du gaz carbonique des tissus. A method for determining tissue carbon dioxide. DANIELSON (I. S.) et HASTINGS (A. B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 349. — Pour doser le CO_2 dans un tissu on le place dans un tube connecté à l'appareil de VAN SLIKE. Le CO_2 est libéré par addition de SO_2H_2 et application du vide et de la chaleur, il est absorbé par la base contenue dans la chambre à réaction, où il est dosé par la méthode de VAN SLIKE. R. L.

Méthode pour l'obtention de cendres avec les tissus mous permettant le dosage des cations. A method for ashing soft tissues preliminary to the determination of cations. BUELL (M. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 357. — Le tissu délipidé est désintégré à basse température par les acides nitrique et perchlorique et le résidu est calciné jusqu'à obtention de cendres blanches solubles dans l'eau. Les cations Ca, Mg, Na et K sont alors dosés par les méthodes habituelles. R. L.

Dosage de petites quantités de thréonine. The microestimation of threonine. BLOCK (R. J.) et BOLLING (D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 1, p. 363. — Le dosage de la thréonine comprend sa transformation en acétaldéhyde par le tétraacétate de plomb, le passage de l'acétaldéhyde dans SO_2H_2 concentré et sa combinaison avec le *p*-hydroxydiphényle. Cette réaction donne une coloration rouge ou violette, avec une absorption maximum à 560 m μ qui permet d'apprécier la proportion de thréonine. R. L.

Pharmacie galénique.

Incompatibilité entre le sirop de goudron et le sulfo-gaïacolate de potassium. LABAT (J.-A.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, **78**, n° 2, p. 67. — Le remède est le suivant : après une dissolution du thiocol dans le sirop, ajouter, en agitant après chaque goutte, une solution saturée d'acide citrique jusqu'à disparition de la coloration brun violacée. R. R.

Sur la solubilité de l'iode dans la glycérine et sur la préparation du collutoire iodé officinal. MESNARD (P.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1940, **78**, n° 2, p. 71-78. — Les pharmacopées sont en désaccord en ce qui concerne la solubilité de l'iode dans la glycérine. L'auteur a fait des essais rigoureux avec une glycérine Codex, $D_{20} = 1,253$ et de l'iode sublimé, pulvérisé et desséché. Chaque essai a été maintenu à température constante pendant quatre à cinq heures. Les essais ont été faits à 0° (solubilité 0 gr., 11 d'iode dans 100 gr.), à +5° : 0,21 ; à +10° : 0,33 ; à 15° : 0,46 ; à 20° : 0,58 ; à 25° : 0,72 ; à 30° : 0,85 ; à 40° : 1 gr., 14 ; à 50° : 1 gr., 50 et à 100° : 2 gr., 90. Si, au lieu d'opérer à température constante et en présence d'un excès d'iode, on prépare une solution à chaud pour la refroidir ensuite, la solubilité reste plus élevée.

Pour préparer le collutoire iodé du Codex (au 1/100° en poids), il faut maintenir les composants en contact pendant environ quarante-cinq minutes au bain-marie bouillant ; le soluté ainsi obtenu est stable pendant au moins deux mois. R. R.

Stabilisation des solutions pour usage hypodermique. Stabilizzazione di soluzioni per uso ipodermico. FERRARIS (A.). *Bollettino chimico farm.*, 1939, **78**, n° 7, p. 173. — Les solutions huileuses de quinine base ne peuvent se faire sans artifice, car ce produit, dissous dans l'huile à chaud

cristallise presque entièrement par refroidissement. L'addition de trois parties d'acide oléique pour une partie de quinine rend cette base soluble, mais modifie la nature du produit. Le gaiacol a la propriété de la solubiliser : un mélange des deux produits, par parties égales, se liquéfie à chaud, et devient soluble dans une huile neutre. L'auteur propose la formule suivante :

Quinine base sèche, 5 gr.; gaiacol, 5 gr.; myrtol, 5 gr.; menthol, 3 gr.; huile camphrée au 1/40^e, Q. S. pour 100 cm³.

Les produits aromatiques peuvent être remplacés par l'essence de pin, le goménol, le terpinol, l'eucalyptol, etc.

On fait liquéfier, à chaud, la quinine avec le gaiacol, ajoute 20 cm³ d'huile camphrée en chauffant au bain-marie, puis les produits essentiels, et complète les 100 cm³ avec de l'huile camphrée.

Après refroidissement, on filtre, divise en ampoules et stérilise à la vapeur fluente une demi-heure à 100°.

La quinine doit être bien sèche.

Les ampoules de gluconate de calcium composées sont stabilisées par addition de 5 % d'hyposulfite de magnésium, ce qui stabilise 10 à 20 % de gluconate de calcium, et permet d'ajouter glycérophosphates, cacodylates, méthylarsinates, formiates, etc.

L'auteur donne les formules suivantes :

Gluconate de calcium	20 gr.
Glycérophosphate de sodium	15 gr.
Hyposulfite de magnésium	3 gr.
Eau distillée	Q. S. 150 cm ³ .
Gluconate de calcium	20 gr.
Glycérophosphate de sodium	10 gr.
Cacodylate de sodium	10 gr.
Hyposulfite de magnésium.	3 gr.
Eau distillée	Q. S. 150 cm ³ .
Gluconate de calcium	20 gr.
Glycérophosphate de sodium	10 gr.
Méthylarsinate de sodium	5 gr.
Hyposulfite de magnésium	3 gr.
Eau distillée.	Q. S. 150 cm ³ .
Gluconate de calcium.	20 gr.
Glycérophosphate de sodium	5 gr.
Méthylarsinate de sodium	5 gr.
Formiate de sodium	5 gr.
Hyposulfite de magnésium	3 gr.
Eau distillée.	Q. S. 100 cm ³ .

On dissout, à chaud, le gluconate et l'hyposulfite dans 50 cm³ d'eau, les autres produits dans 50 cm³ d'eau, on neutralise cette seconde solution par l'acide lactique N/10 ou chlorhydrique N/10, on mélange les deux solutés, complète à 150 cm³, et filtre au papier, ou mieux, à la bougie.

Les ampoules doivent être soigneusement lavées à l'eau distillée, puis stérilisées avant d'être remplies, afin d'éviter tout germe qui provoquerait la cristallisation de ces solutions sursaturées. Après stérilisation, le liquide est trouble : on agite constamment pendant le refroidissement, et obtient ainsi des solutions limpides.

A. L.

Pharmacodynamie.

Action du sympatol sur le métabolisme des hydrates de carbone et de la créatine. PFLUG (Fr.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 189, p. 64-74. — Le sympatol, très près de l'adrénaline au point de vue

de sa composition chimique et de son action circulatoire, diffère complètement de cet alcaloïde au point de vue des effets sur le métabolisme; il ne détermine qu'une diminution minime du taux du glycogène musculaire, une élévation très faible du taux de l'acide lactique du sang et une hyperglycémie beaucoup plus faible que celle déclenchée par l'adrénaline, pas de glycosurie et enfin créatinurie très faible. P. B.

Antagonisme du sympathique et du vague sous l'action des substances adrénaliniques. GROSSE-BROCKHOFF (F.) et KALDENBERG (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 188, p. 383-399. — Etude de la modification par l'atropinisation de l'influence du vague sur les réactions de la pression sanguine et de la fréquence du pouls chez les sujets normaux après administration de véritol, d'éphédrine, de sympatol et d'adrénaline. La durée d'action sur la pression sanguine croît dans l'ordre suivant : adrénaline, sympatol, véritol, éphédrine. L'adrénaline accélère le pouls; avec le sympatol et l'éphédrine, la fréquence du pouls reste presque constante ou s'élève, en particulier vers la fin de la réaction. Le véritol ralentit le pouls. L'atropinisation préalable montre que le vague freine l'élévation de la pression. Après atropinisation, pour toutes les substances précédentes, la pression sanguine s'élève plus fortement et la durée de l'élévation est toujours augmentée. P. B.

Sur les conditions d'action de la g- et de la k-strophanthine chez le cobaye, en particulier par administration rectale. LENDLE (L.) et SCHWERBROCK (W.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 188, p. 317-327.

Causes des phénomènes de cumulation des glucosides digitaliques. IV. Processus d'une intoxication digitalique. BAUER (H.) et REINDELL (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 190, p. 460-491.

Observations sur l'action de la coramine sur les mélanophores et le système nerveux de la grenouille et de la tortue (vague). BURTON (A.F.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1938, 60, p. 270-284. — La dose mortelle de coramine est de 1,9 à 2,0 milligr. par gramme de grenouille. La coramine aux fortes doses a, comme la nicotine, trois sièges d'action : le système nerveux central, tous les ganglions autonomes (vague) et les terminaisons nerveuses dans le muscle volontaire. Sur chacun de ces sièges, elle détermine une stimulation primaire suivie de paralysie. La réaction est de nature chimique car le coefficient thermique présente une grandeur d'environ 1,9 pour chaque augmentation de 5° de température. La coramine aux fortes doses détermine une paralysie générale du système nerveux sensitif de la grenouille, qui précède la paralysie motrice. Chez la grenouille, l'effet stimulant de la coramine dépend de l'activité métabolique du système nerveux central qui, principalement, dépend de la température. Aux basses températures, l'action dépressive prédomine, mais est précédée de degrés variables d'effets stimulants aux températures plus élevées. La coramine détermine, comme la nicotine, la dispersion des mélanophores chez la grenouille normale ou hypophysectomisée mais avec une intensité moins marquée que l'extrait pituitaire. La toxicité de la coramine est augmentée directement avec l'élévation de la température. P. B.

Action de l'ergométrine sur l'utérus humain isolé. McLAGHLIN (A. D.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, 64, p. 243-249. — L'ergométrine ne

détermine pas d'augmentation apparente de l'activité des lambeaux isolés d'utérus humain et de trompes de FALLOPE de femmes gestantes et non gestantes, présentant des contractions rythmiques et elle n'a qu'une faible action sur les préparations quiescentes. Elle détermine l'apparition rapide de contractions régulières vigoureuses dans les fragments quiescents d'utérus *post partum* de cobaye, mais est inactive sur les préparations rythmiques. L'ergométrine, aux fortes concentrations, inverse l'action de l'adrénaline sur l'utérus et les trompes de FALLOPE de la femme. P. B.

A propos des effets des constituants de l'ergot de seigle sur la diurèse. IV. Action de l'ergométrine. ZUNZ (E.) et VESSELOVSKY (Olga). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1938, 60, p. 163-178. — Les injections intramusculaires d'ergométrine accroissent la quantité d'urine à jeun et augmentent la diurèse consécutive à l'ingestion d'eau ou de solution chlorurée sodique ou de solution d'urée. Cet effet diurétique est relativement modéré et beaucoup moins intense que celui obtenu dans les mêmes conditions sous l'influence de l'ergométrine. Les injections intramusculaires d'ergométrine entravent la diminution graduelle du taux en chlorures de l'urine lors de la diurèse aqueuse et de la diurèse urémique. Elles entravent quelque peu l'augmentation graduelle des chlorures lors de la diurèse chlorurée sodique. Elles ne modifient pas sensiblement l'accroissement graduel de la teneur en chlorures de l'urine à jeun. Les injections intramusculaires d'ergométrine entravent quelque peu la diminution graduelle du taux en urée de l'urine lors de la diurèse aqueuse et tendent, au contraire, à l'accroître lors de la diurèse chlorurée sodique. Elles ne modifient pas sensiblement l'accroissement graduel de la teneur en urée de l'urine à jeun et l'accroissent quelque peu lors de la diurèse urémique. P. B.

Sur les isomères de l'acétyl- β -méthylcholine. SIMONART (A.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1938, 60, p. 209-242. — L'acétyl- β -méthylcholine lévogyre a une activité muscarinique beaucoup moindre que l'isomère dextrogyre; les deux isomères ont un pouvoir nicotinique équivalent sur le muscle gastrocnémien enervé du chat. Pas d'action nicotinique sur la tension sanguine du chat. Seul l'isomère dextrogyre est hydrolysé par l'estérase du sérum de chat ou de lapin. P. B.

Études sur la phénothiazine. V. Destinée de la phénothiazine dans l'organisme. DE EDS (F.), EDDY (C. W.) et THOMAS (J. O.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, 64, p. 250-262. — L'administration par voie gastrique de phénothiazine, très insoluble et facilement oxydable, aux rats, aux lapins et à l'homme, détermine l'excrétion dans l'urine de phénothiazine sous forme soluble dans l'eau et du système d'oxydation-réduction réversible thionol-leucothionol. P. B.

Excrétion rénale de la sulfanilamide chez les chiens. GREEN (D. F.) et ALLISON (J. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, 64, p. 263-270.

Réaction de précipitation entre les dérivés de la pyridine, la picoline, la β -picoline et la collidine avec les dérivés phénoliques. BERGSTERMANN (H.), NÖCKER (P. A.) et KRAUSKOPF (Br.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, 191, p. 53-75.

Alkyl nitrites. I. Étude pharmacologique d'une nouvelle série de nitrites aliphatiques. KRANTZ JR. (J. C.), CARR (C. J.) et FORMAN (S. E.).

Journ. Pharm. exp. Ther., 1938, **64**, p. 298-301. — Préparation de six nitrites d'alcoyle nouveaux. Tous déterminent une chute de la pression sanguine par inhalation de leurs vapeurs. La bromation des nitrites à poids faible moléculaire prolonge leur réponse dépressive. Ces corps sont irritants pour la muqueuse nasale de l'homme. Le tétraméthyl pinacol mononitrite se décompose rapidement et spontanément en présence de l'eau et pour cette raison ne peut être employé en thérapeutique. En inhalation le nitrite du cyclohexanol produit une céphalée intense chez l'homme. Le 2-éthyl-n-hexyl-1-nitrite a une activité thérapeutique pleine de promesses. Sa réponse dépressive est du même ordre de grandeur que celle du nitrite d'amyle et la durée de son action est environ six fois plus grande. P. B.

Alkyl nitrites. II. Pharmacologie du 2-éthyl-n-hexyl-1-nitrite. KRANTZ JR (J. C.), CARR (C. J.) et FORMAN (S. E.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **64**, p. 302-313. — La réponse dépressive du nitrite d'octyle est environ sept fois plus longue que celle du nitrite d'amyle. La production de méthémoglobine par nitrite d'octyle est négligeable, alors que, par le nitrite d'amyle, elle est marquée. La toxicité de l'octylnitrite chez le rat en injection péritonéale n'atteint que le quart de celle du nitrite d'amyle. P. B.

Sur l'action du gui sur l'électrocardiogramme du cœur de grenouille. EBSTER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **191**, p. 19-22. — L'électrocardiogramme du cœur de grenouille montre, après injection d'extrait de gui, un ralentissement du pouls, un allongement du temps de conduction, une disparition du sommet auriculaire et des signes de gêne du développement de l'excitation dans le ventricule. Ces altérations se produisent malgré l'atropine. P. B.

L'action ralentissante du gui sur le pouls. RICHTER (H.) et SCHRÖCKS-NADEL (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **191**, p. 23-29. — Le ralentissement du pouls au premier stade de l'action du gui chez le chat est d'origine centrale. Il est dû à une excitation du centre du vague et en même temps à une inhibition du centre accélérateur. La cause générale consiste dans le déclenchement d'un mécanisme circulatoire dépresseur dont les récepteurs sont dans le cœur et dont les fibres afférentes cheminent dans le vague. P. B.

Volume hépatique et action du gui. JARISCH (A.) et HENZE (C.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **191**, p. 30-39. — Au cours de l'hypotension déterminée par l'injection d'extrait de gui, vasodilatation des vaisseaux hépatiques. Cette réaction des vaisseaux du foie est un réflexe dont la voie afférente chemine dans le vague cervical et la voie efférente dans le sympathique. Malgré la dilatation des vaisseaux hépatiques, il ne se produit pas de stase sanguine dans le foie. P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN.

SOMMAIRE

Pages.	Pages.
Mémoires originaux :	Revue de Biologie végétale :
Marcel GUILLOT. — La stérilisation. Techniques pratiques et interprétations théoriques (à suivre).	Maurice LACHAUX. — La culture des tissus végétaux.
129	168
P. BLANC ET G. MAUGEN. — Sur la valeur du rapport K/Na dans les eaux sulfurées sodiques d'Ax-les-Thermes	Revue de Chimie organique :
143	Georges PETIT. — Les arsines (suite et fin).
R. PARIS ET R. MENDOZA DAZA. — Sur une Apocynacée de Colombie, le Pinique-pinique <i>Rauwolfia heterophylla</i> Rœm. et Schult	179
146	Notice biographique :
Ern. CORDONNIER. — Substitution de la novocaïne à la coraïne dans le « Mélange anesthésique dit de BONAIN »	Le Professeur E. MARTIN-SANS. (1882-1940), par V. BRUSTIER ET Th. MATHOU.
153	192
Jean RÉGNIER ET Suzanne LAMBIN. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (à suivre)	Bibliographie analytique :
155	1 ^o Livres nouveaux, Thèses
	196
	2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes.
	199

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

La stérilisation.

Techniques pratiques et interprétations théoriques (1).

Les problèmes que les pharmaciens ont chaque jour à résoudre, pour réaliser une stérilisation aussi parfaite que possible de médicaments injectables, de sérums, de vaccins, de pansements ou de ligatures chirurgicales, sont très divers et très délicats. Les techniques utilisées sont le résultat d'une longue expérience, poursuivie depuis les premiers temps de la Bactériologie. Ces techniques ont eu pour point de départ d'abord de très anciens travaux, — comme ceux d'APPERT, — sur les meilleures conditions de conservation des

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

1. Conférence faite le 27 avril 1941, à l'amphithéâtre de la Clinique infantile de l'hôpital des Enfants-Malades, devant les Internes en pharmacie des Hôpitaux de Paris.

liquides ; ensuite, les recherches historiques de PASTEUR sur la « génération spontanée », recherches qui marchaient de pair avec celles qui le conduisaient à attribuer l'origine des fermentations à des organismes vivants, et ensuite à étendre la même notion aux maladies contagieuses.

De très bonnes *méthodes pratiques* de stérilisation furent ensuite très rapidement mises au point, et, si elles se sont améliorées depuis dans le détail, elles n'ont cependant pas varié dans leurs grandes lignes. Au contraire, l'*interprétation* du mécanisme de la stérilisation, si elle a fait l'objet de bien des travaux, n'a progressé que très lentement. Aujourd'hui encore, bien des points, même fondamentaux, demeurent obscurs. Il n'est donc pas sans intérêt de passer en revue, d'abord les faits expérimentaux bien établis, qui sont à la base de la stérilisation, ensuite les méthodes de contrôle qui permettent d'apprécier l'efficacité pratique d'une technique, pour terminer par une vue d'ensemble sur les recherches relatives au *mécanisme* même de la stérilisation, et sur l'intérêt que ces recherches présentent.

BASES EXPÉRIMENTALES DE LA STÉRILISATION.

Le but de la stérilisation est de détruire, dans un domaine bien délimité, — ampoule, tube à essai, boîte métallique close, — les germes vivants divers, et avant tout les virus pathogènes : bactéries, spores bactériennes, virus filtrants, germes de moisissures. Ce but peut être atteint au moyen de substances chimiques (antisepsie) ou d'agents physiques, au premier rang desquels se place la chaleur. On applique plutôt le terme de désinfection à la destruction des germes par les antiseptiques chimiques, celui de stérilisation à la destruction par agents physiques, mais, dans la pratique, on associe souvent les effets de la stérilisation par la chaleur à ceux de substances plus ou moins antiseptiques.

Nous allons néanmoins nous borner d'abord, dans ce qui va suivre, à examiner les modalités essentielles de la stérilisation par la chaleur, qui est, de beaucoup, le procédé le plus important.

NATURE DE LA BACTÉRIE. — La plupart des bactéries pathogènes, *sous leur forme végétative*, virulente, sont détruites à une température de 52° à 60°, en des temps de l'ordre de cinq à soixante minutes, ceci, bien entendu, en milieu *aqueux*. Mais pour un germe bactérien *déterminé*, les conditions de destruction par la chaleur sont beaucoup plus étroites, et elles sont caractéristiques du germe. Ainsi, le *B. coli*, très fragile, est stérilisé en vingt minutes à 52°, tandis que des *Brucella* résistent dix minutes à 60°. A la même température de

60°, les virus filtrants ne résistent, en général, qu'une fraction de minute.

Il en résulte que, malgré ces variations correspondant à chaque espèce, un chauffage d'une heure à 70° suffirait à tuer *toutes* les formes *végétatives* pathogènes.

INFLUENCE DE L'ÉTAT DE LA BACTÉRIE. SPORES. — Alors que les bactéries proprement dites ne forment pas de spores, les *bacilles* sont sporulés, et ces spores sont beaucoup plus résistantes à la chaleur que les formes végétatives. La différence est même *si considérable* qu'elle est bien difficile à interpréter. Au lieu d'un séjour dans l'eau d'une heure à 70°, c'est un séjour de même durée à 115° qui est nécessaire, si l'on veut être certain d'avoir tué *toutes* les spores.

Les germes pathogènes sporulés sont peu nombreux : le germe du charbon (*B. anthracis*) est rare et ne risque guère de se transmettre par l'intermédiaire d'un soluté injectable ou d'un objet de pansement. Le germe du botulisme (*Clostridium botulinum*) ne donne lieu qu'à des intoxications alimentaires. Restent seulement les anaérobies du tétanos et de la gangrène (*Cl. tetani*, d'un côté ; *Cl. sporogenes*, *Cl. histolyticum*, *Cl. septique*, *Cl. cedematiens*, etc., de l'autre). En pratique, on peut donc dire qu'après une stérilisation d'une heure à 70°, *eux seuls*, sous la forme sporulée, sont encore à craindre.

Une application pratique utile de cette notion de résistance des spores à la chaleur est l'emploi, comme test de stérilisation, de germes non pathogènes à spores très résistantes, comme le *B. subtilis*. Nous y reviendrons plus loin.

RELATION ENTRE LA TEMPÉRATURE ET LA DURÉE DE CHAUFFAGE. — Nous venons de voir que chaque espèce bactérienne était tuée dans des conditions particulières, caractéristiques de l'espèce, et même éventuellement, de la race. Mais y a-t-il une *température critique mortelle*, propre à chacune ? Bien qu'on ait l'habitude, dans la pratique, de parler de température mortelle pour une bactérie, des recherches précises ont montré qu'une telle expression n'avait de sens que si on sous-entendait que la durée d'action de cette température est fixée une fois pour toutes. Si la durée varie, la température mortelle varie également.

Ainsi, expérimentant sur le *Bact. typhosum*, CHICK [4] (1910) a obtenu la stérilisation en milieu aqueux (100.000 germes par centimètre cube), en :

2 heures.	à 47°	7 minutes	à 53°
48 minutes	à 49°	150 secondes	à 55°
12 minutes	à 51°	24 secondes	à 59°

Il en est de même dans le cas de spores très résistantes. Ainsi, avec la spore du bacille thermophile de BIGELOW et ESTY (1920) [2], les variations sont les suivantes :

22 heures	à 100°	3 min., 5	à 130°
3 h., 75	à 110°	1 minute	à 140°
23 minutes	à 120°		

Si on porte ces indications numériques sur une courbe, en inscrivant en abscisses les températures, en ordonnées les logarithmes des durées de stérilisation, on voit que le logarithme de la durée est directement proportionnel à la température.

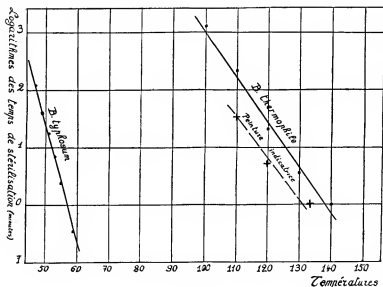


FIG. 1.

C'est là une donnée expérimentale très importante, du fait qu'elle est générale. On a trop souvent tendance, quand on effectue une stérilisation, à penser qu'une diminution de 10° de la température sera compensée par une augmentation légère de durée, 25 ou 30 % par exemple, alors qu'en réalité la durée doit être multipliée par 6 ou 7, aux environs de 115°, pour des bactéries sporulées.

RÔLE DE L'EAU DANS LA STÉRILISATION. — C'est un fait bien connu, depuis les premières recherches, que la destruction des bactéries par la chaleur est beaucoup plus rapide dans l'eau que dans l'air, et beaucoup plus aussi dans l'air saturé de vapeur d'eau que dans l'air sec. Toutes les indications numériques mentionnées plus haut

se rapportent exclusivement à la stérilisation en milieu *aqueux*.

En atmosphère *sèche*, la destruction d'une espèce bactérienne n'est pas seulement fonction de la température et de la durée de chauffage, mais aussi de l'état de dessiccation de la bactérie. On la tue beaucoup plus vite si, du milieu de culture, où elle était dans son état normal d'humidité, on la fait passer brusquement à l'atmosphère sèche d'une étuve, que si on la dessèche d'abord à basse température, avant de la porter dans cette étuve. Ainsi, le *B. typhosum* résiste une demi-heure à 115° en atmosphère sèche, quand il a été préalablement desséché dans le vide à la température ordinaire [3]. Quoi qu'il en soit, un séjour d'une demi-heure à 175-180° est nécessaire pour que *toutes* les formes bactériennes, même les plus résistantes, soient détruites.

Que se passe-t-il en atmosphère contenant de la vapeur sèche, c'est-à-dire en atmosphère *non saturée* de vapeur d'eau, mais en contenant tout de même une certaine proportion ? C'est une question qui a une assez grande importance pratique, mais sur laquelle les expérimentateurs ne sont pas tous d'accord. La plupart cependant s'accordent à regarder comme sensiblement équivalents l'air chaud privé d'eau ou l'air chaud mêlé de vapeur *sèche*, c'est-à-dire en proportion très inférieure à la saturation. A cette manière de voir, JOUAN [4] objecte une expérience dans laquelle des échantillons de coton imprégné de spores de *B. subtilis* sont enfermés les uns en tubes scellés, les autres en tubes simplement fermés par un tampon de coton cardé. On les place à l'étuve à 120° et on constate que la stérilisation est totale après quinze minutes en tube scellé, tandis qu'elle n'est pas terminée après une heure en tube fermé au coton. JOUAN en conclut que l'humidité naturelle du coton qui s'est vaporisée est restée présente dans l'air du tube scellé seul, tandis qu'elle s'échappait à travers le tampon de coton qui fermait l'autre tube ; d'après lui, la différence des résultats s'explique par la différence du taux d'humidité des deux atmosphères. Je pense plutôt que la différence observée est attribuable à la différence de *pression* qui existe dans les deux tubes. En tube scellé, à mesure que la température s'est élevée, la pression de l'air a augmenté et, à 120°, le supplément de pression est de l'ordre d'une demi-atmosphère. Il en résulte que la vitesse de dessiccation des spores est ralentie. Demeurées plus hydratées, elles sont donc tuées plus vite. A pression égale dans les deux tubes, on n'observerait de différence, entre atmosphères sèche ou partiellement humidifiée, que si le taux d'humidité s'approchait de la saturation. Dans ce cas aussi, la vitesse de déshydratation des germes serait ralentie, en présence de vapeur même *sèche*, et la durée de stérilisation abrégée de ce fait.

INFLUENCE DE L'ÉTAT PHYSICO-CHIMIQUE DU MILIEU. — Aussi bien en atmosphère sèche qu'humide, l'action microbicide de tous les composés chimiques antiseptiques *s'accroît*, quand la température *s'élève*. Il en résulte que des substances très faiblement antiseptiques le deviennent notablement aux températures où l'on effectue la stérilisation, et que beaucoup de médicaments, même non considérés comme antiseptiques, contribuent, quand on stérilise à 110° par exemple leur soluté injectable, à abréger la durée de stérilisation. Il en est ainsi, en particulier, des solutions *alcalines* (soluté de bicarbonate de sodium), et même de solutions *salines* (sérum salé hypertonique).

Un autre cas intéressant est celui des solutions huileuses. Même si on les stérilise à l'autoclave, il n'y a pas contact entre les germes, englobés par l'huile, et l'atmosphère humide extérieure. La stérilisation est cependant réalisée à peu près dans les mêmes conditions, de température et de durée, qu'en soluté aqueux. Le *Codex* prescrit, par exemple, de stériliser l'huile camphrée à l'autoclave vingt minutes à 115°, au lieu de vingt minutes à 110° pour les solutés aqueux en général. C'est que, ici encore, les germes en suspension dans l'huile ne peuvent pas se *déshydrater complètement* à 115°, de sorte qu'ils sont tués *presque* aussi rapidement qu'en milieu aqueux. (A vrai dire, la présence du camphre accentue un peu cette rapidité.)

INFLUENCE DU SUPPORT. — C'est encore la même interprétation qui peut rendre compte du fait que, si on étale une culture microbienne sur un support solide, et si ensuite on porte à l'autoclave, la durée de stérilisation est plus courte avec un support de *tissu* ou de coton qu'avec un support de *verre*. Il est probable que sur tissu, la dessiccation de la bactérie avant chauffage a été beaucoup moins complète que sur verre.

INFLUENCE DU NOMBRE DE BACTÉRIES INITIALEMENT PRÉSENTES. — Nous avons toujours, jusqu'ici, parlé d'une *durée de stérilisation*, à une température et dans des conditions données. C'est là une notion qui demande à être corrigée.

En réalité, quels que soient le germe et les conditions de l'expérience considérée, si une durée de trente minutes a été nécessaire pour stériliser à T° un échantillon contenant initialement un nombre connu N de bactéries, il est bien évident qu'au bout de quinze minutes, une grande partie de ces bactéries étaient déjà mortes. Autrement dit, l'action microbicide de la chaleur a été progressive. Les bactéries ont été tuées *les unes après les autres*, et non pas toutes, en même temps, au bout de trente minutes.

Si on recommence la même expérience, mais avec dix fois plus de germes, soit 10 N, on trouve que la durée de stérilisation est

augmentée légèrement. L'augmentation devient très notable si on est parti de mille fois plus, plus encore de un million de fois plus de germes. Autrement dit, il existe une liaison entre *durée de stérilisation* et *nombre initial des germes*.

Après un certain temps de chauffage, à une température déterminée, on n'observe pas, soit la survivance, soit la mort, de l'ensemble des bactéries, mais un certain *pourcentage* de morts. Si ce pourcentage est théoriquement de 9.998 p. 10.000, la probabilité de non-stérilité sera égale à 0,2 si on est parti d'un objet à stériliser contenant initialement 1.000 bactéries. C'est-à-dire que, si on effectue un *très grand nombre de fois* la même expérience, toujours à la même température, pendant le même temps, avec toujours chaque fois 1.000 germes initiaux, on trouvera *en moyenne* 2 tubes non stériles sur 10. Mais, bien entendu, si l'expérience n'est faite que deux fois, on pourra aussi bien avoir la malchance de tomber sur deux tubes non stériles que la chance de tomber sur deux stériles, au hasard.

Si, dans les *mêmes* conditions, on est parti de 100 germes initiaux par tube, on n'aura plus que 2 chances sur 100 de rencontrer un échec de stérilisation. Avec 10 germes initiaux, ce risque tomberait à 2 p. 1.000.

Mais, par contre, avec 10.000 germes dans chaque tube au départ, presque tous les tubes se montreraient non stériles.

C'est là un fait très important dans la pratique, parce qu'il permet de comprendre l'intérêt qu'il y a à opérer avec *le plus de propreté possible*, même quand la solution injectable — ou l'objet de pansement — qu'on prépare doit être ultérieurement stérilisé. Moins le nombre de germes initiaux sera grand, plus la sécurité de la stérilisation ultérieure sera grande. Et quand on rencontrera un objet mal stérilisé, avant d'incriminer la stérilisation elle-même, on devra toujours se demander si l'anomalie constatée n'est pas attribuable à une souillure massive accidentelle *avant* stérilisation. C'est pour la même raison que, dans la préparation des catguts chirurgicaux stériles, un grand progrès a été réalisé quand, les conditions de stérilisation restant les mêmes, le perfectionnement des procédés industriels de préparation de la corde à catgut a permis de faire porter cette stérilisation sur des catguts plus propres, contenant très peu de spores, tétaniques ou autres.

Une autre conséquence capitale de cette notion de *probabilité*, appliquée à la stérilisation, c'est que, même une technique parfaite (telle que, par exemple, on n'ait qu'une chance sur un million de rencontrer un échantillon conservant un germe vivant) ne met pas à l'abri, très exceptionnellement, d'un échec isolé de stérilisation, qu'il ne faudrait pas, *a priori*, mettre sur le compte d'une faute

opératoire. Seule, une suite d'échecs est une preuve de mauvaise stérilisation.

Il en résulte que le *contrôle bactériologique direct*, de l'efficacité de la stérilisation, n'est sérieux que s'il porte sur un *grand nombre* d'échantillons. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

INFLUENCE DES CHAUFFAGES DISCONTINUS. — Enfin, le dernier fait fondamental est qu'on obtient une stérilisation beaucoup plus efficace par chauffage *discontinu* ou tyndallisation que par un seul chauffage, à la même température, pendant un temps égal à la somme des temps de tyndallisation, surtout quand l'intervalle des chauffages est d'une vingtaine d'heures. Non seulement il en est ainsi, pour les formes végétatives, mais même pour les *spores* qui sont détruites totalement par tyndallisation à 70° pendant une à deux heures, si l'opération est recommencée trois ou quatre fois, à vingt ou vingt-quatre heures d'intervalle.

L'explication de ce fait surprenant est encore à trouver. TYNDALL, qui l'a découvert, pensait [5] que les spores résistaient bien au premier chauffage, mais que, dans l'intervalle de temps qui précédait le second, les spores se modifiaient en se *préparant* à donner des formes végétatives et que, sans qu'elles aient changé d'aspect, leur sensibilité à la chaleur devenait très grande après une vingtaine d'heures. D'autres auteurs ont pensé que, dans l'intervalle des chauffages, les spores se transformaient complètement en formes végétatives jeunes, très vulnérables, — ce qui n'est pas très différent de l'hypothèse de TYNDALL. Mais, par des expériences déjà vieilles, DUCLAUX [6] a montré l'inexactitude de ces suppositions : il refroidit à la glacière, dans les intervalles des temps de chauffage, de manière à interdire toute évolution des germes, pendant ces intervalles, et constate que la stérilisation est quand même réalisée. Force est donc bien d'admettre que la spore n'est très sensible à un chauffage *continu* en milieu humide que si la température atteinte est voisine de 115°, tandis que si le chauffage est *discontinu*, une température de 70° peut suffire à produire le même résultat.

EXAMEN DE QUELQUES TECHNIQUES USUELLES.

STÉRILISATION PAR LA CHALEUR SÈCHE. — On utilise en général l'étuve POUPINEL. Il faut proscrire les modèles à chauffage électrique, munis d'un dispositif qui coupe le courant *dès que la température de stérilisation a été atteinte*. Dans ce cas, en effet, la température réellement atteinte, à l'intérieur des objets stérilisés, est très inférieure à cette température maximum. De plus, la *durée* de la stérilisation est trop brève et inconnue. On doit pouvoir maintenir une

heure l'étuve à 175-180°, ne pas serrer les objets à l'intérieur et laisser ouvert le volet supérieur de ventilation pour qu'il y ait *circulation d'air*, de manière que l'équilibre de température de l'atmosphère de l'étuve soit aussi bon que possible. On ne stérilise, de cette manière, que la verrerie et les instruments de chirurgie. Encore est-il préférable, quand on le peut, de stériliser ces derniers à l'autoclave.

STÉRILISATION A L'AUTOCLAVE. — On opère habituellement soit à 110° (excès de pression : 0,6 atmosphère) pour les solutés injectables peu fragiles, soit à 120° (excès de pression : 1 atmosphère) pour les liquides très difficiles à stériliser, ou à 134° (excès : 2 atmosphères) pour les pansements. Dans tous les cas, les durées de stérilisation doivent être comptées à *partir du moment où l'objet à stériliser a atteint la température nécessaire*. Or, deux difficultés se présentent : la première est que, dans les autoclaves courants, on ne dispose que d'un *manomètre* qui indique les excès de *pression* de l'atmosphère intérieure. Les températures inscrites sous ces pressions sont-elles toujours les températures intérieures vraies ? La deuxième difficulté est que, même si la température de l'atmosphère de l'autoclave correspond bien à l'indication du manomètre, il faut encore savoir au bout de combien de temps l'objet à stériliser aura atteint lui-même cette température. Sur la manière d'éluder cette deuxième difficulté, tout le monde est d'accord : en atmosphère de vapeur d'eau saturante, les égalisations de température sont vite réalisées, à cause de la grande chaleur de vaporisation de l'eau. Il se produit une condensation d'eau à la surface de l'objet à échauffer, et, simultanément, la chaleur dégagée par cette condensation lui est cédée et élève sa température. L'équilibre est pratiquement atteint en un temps qui dépend du volume et de l'inertie thermique de l'objet. Pour les flacons ou ballons pleins de solutés aqueux, ce temps est de l'ordre de vingt minutes à 120° pour un volume de 1.000 cm³.

Au contraire, la question de la correspondance entre les indications de température du manomètre et les températures intérieures vraies a donné lieu à des interprétations inexactes. La notion classique [7] est que, *si on n'a pas chassé d'abord l'air contenu dans l'autoclave*, la pression propre de cet air, accrue encore par l'élévation de température, va s'ajouter à la pression de vapeur correspondant à la température vraie, de sorte que le manomètre indiquera la *somme* des deux. En faisant le calcul, on trouve par exemple que, quand la température intérieure sera de 110°, l'aiguille du manomètre devra monter aux environs de 134°. Et on recommande de toujours effectuer la chasse de l'air, *pour que les indications du manomètre deviennent conformes aux vraies températures inté-*

rieures. Cette manière de voir est en contradiction absolue avec les faits. La température inscrite sur le manomètre, en dessous de chaque pression, est en effet la *température d'équilibre de la vapeur saturante, à la pression considérée*. A cette pression-là, le mélange eau-vapeur ne peut être en équilibre que s'il se trouve à la température correspondante, et peu importe que l'atmosphère qui surplombe l'eau liquide soit une atmosphère de vapeur d'eau pure ou un mélange d'air et vapeur. Il est donc certain que *quand la tempé-*

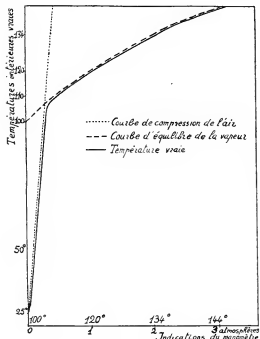


FIG. 2.

rature sera égalisée, en tous les points, à l'intérieur de l'autoclave, il y aura correspondance exacte entre la température intérieure vraie et la température lue sur le manomètre, même si l'air n'a pas été chassé.

Pour mieux le comprendre, supposons qu'on chauffe l'autoclave *lentement*, de manière qu'à chaque instant l'équilibre de température, à l'intérieur, ait eu le temps de s'établir. Comme on n'a pas chassé l'air, cet air commence à s'échauffer, et, enfermé dans une enceinte close, sa pression monte, conformément à la loi de GAY-LUSSAC. Cette montée lente de pression est représentée par la courbe pointillée sur la figure 2. Au moment où la température de 108° est

atteinte, l'eau commence à se vaporiser : en effet, à ce moment, la courbe de changement de pression de l'air à volume constant rencontre la courbe, tracée en traits discontinus, qui représente l'équilibre de la vapeur saturante. Si donc on élève encore la température, l'air n'augmente que peu de pression et sa pression propre devient *inférieure* à celle que le liquide *doit* supporter pour être en équilibre à cette température. Aussitôt l'ébullition se produit, jusqu'à ce que la pression supportée par le liquide, pression due à la fois à l'air et à la vapeur, soit égale à la pression d'équilibre. Autrement dit, quand la température s'élève de 25° à 134°, la pression à l'intérieur de l'autoclave s'élève suivant la courbe pleine (fig. 2), qui se confond d'abord avec la courbe d'échauffement de l'air et ensuite avec la courbe de la vapeur saturante. Il en résulte nécessairement que les indications *en température* du manomètre sont *fausses jusqu'à 107° et exactes au-dessus de 108°*. Or, on emploie toujours l'autoclave à 110° ou au-dessus.

J'ai tenu à vérifier l'exactitude du raisonnement précédent, d'autant que l'opinion classique reposait sur des expériences, en particulier celles de DUFFOUR [8], qui avait trouvé par exemple une différence de 13° entre l'indication du manomètre (126°) et la température vraie (113°). En réalité, une confusion a été faite entre température *rapidement atteinte* et température *d'équilibre*. Si l'air n'a pas été chassé, l'égalesation des températures doit se réaliser dans une atmosphère pauvre en vapeur d'eau. L'échauffement de l'air ou des objets qu'il contient par le mécanisme de condensation décrit plus haut est donc *très lent*. L'homogénéité de température est lentement obtenue. Si, au contraire, on a préalablement chassé l'air, l'atmosphère ne contient que de la vapeur. La température est alors *rapidement* la même en tous les points.

Ainsi, avec un autoclave chauffé par un serpentin de vapeur et en partant d'une température ambiante de 20°, j'ai obtenu les résultats suivants :

1° *Autoclave fermé à la température ordinaire, avant le début du chauffage.* (Pas de chasse d'air.) — Chauffage rapide, jusqu'à ce que la pression indiquée par le manomètre soit égale à 1 atmosphère (indication du manomètre : 120°). La durée d'échauffement a été de deux minutes seulement. Température réellement atteinte à l'intérieur de l'autoclave (à mi-hauteur) :

Au bout de une minute : 94° (soit une différence de température : $120 - 94 = 26^\circ$).

Au bout de trente minutes : 118°.

2° *Expérience faite avec le même autoclave. Purge d'air initiale complète.* — Montée rapide de la pression à 1 atmosphère (120°).

Température intérieure réelle atteinte, après une minute : 118°, sans changement notable si on prolonge l'expérience.

Des essais parallèles, effectués soit à 110°, soit à 134° ont donné des résultats analogues. L'intervalle de température qui existe *au début*, par défaut d'égalisation de la température intérieure, *est d'autant plus grand que l'autoclave est muni d'un dispositif de chauffage plus rapide.*

Ces résultats montrent qu'il est indispensable d'effectuer la purge d'air, non pas pour que les indications du manomètre en température soient exactes, mais bien *pour que la température soit rapidement la même en tous les points, à l'intérieur de l'autoclave.*

Ce qui précède explique ce qu'on observe chaque jour dans la stérilisation à l'autoclave de grosses ampoules de verre, scellées, contenant un soluté aqueux. Ces ampoules contiennent, bien entendu, de l'air. Quand, après avoir effectué la purge d'air de l'autoclave, on stérilise, à 110° par exemple, elles n'éclatent pas, bien que leur paroi soit très mince. C'est donc qu'il n'y a pas de surpression importante à l'intérieur, comme le ferait penser la théorie classique. C'est seulement quand on arrête la stérilisation, qu'on laisse refroidir l'autoclave jusqu'à 100°, et qu'on l'ouvre, qu'il faut prendre la précaution de laisser bien refroidir les ampoules, jusqu'au voisinage de la température ordinaire, avant de les manipuler. Car, à ce moment, si elles sont restées chaudes, elles sont en surpression notable. Et en fait, c'est à ce moment qu'elles éclatent souvent.

Dans la stérilisation des pansements, on préfère, pour obtenir une meilleure chasse d'air, utiliser soit le système du *vide partiel préalable*, soit celui des *détentes successives de vapeur*. L'un ou l'autre de ces deux procédés permet de réaliser, très rapidement, l'égalisation souhaitée des températures intérieures. D'autre part, dans cette stérilisation des pansements, on a intérêt à faire pénétrer la vapeur en tous les points, à l'intérieur de la masse du pansement, pour assurer sa stérilisation en chaleur *humide*. Si l'air a été conservé, totalement ou partiellement, il se constitue, dans le pansement, une *poche d'air*, que la vapeur extérieure comprime sans la pénétrer. Il en résulte que, même quand l'égalisation des températures est obtenue, on ne réalise, à l'intérieur de cette poche, qu'une stérilisation en milieu insuffisamment humide, qui sera moins bonne que la stérilisation au contact de la vapeur saturante. Dans le cas où on désire stériliser les pansements en boîte métallique fermée étanche, il est donc nécessaire d'humidifier l'intérieur des boîtes.

STÉRILISATION PAR ÉBULLITION SIMPLE. — On ne l'utilise guère que pour stériliser les instruments de chirurgie, et surtout aux Etats-Unis. On améliore la valeur de la méthode en dissolvant 2 à 5 % de

borate ou de carbonate de sodium dans l'eau, ce qui a le triple avantage d'élever la température d'ébullition de quelques degrés, de rendre le liquide nettement microbicide, et enfin d'empêcher la rouille des instruments.

STÉRILISATION PAR TYNDALLISATION. — On l'emploie de plus en plus pour les liquides injectables. En principe, on peut utiliser soit une étuve à air, soit un bac d'eau chaude à dispositif thermostatique. Mais le second procédé est bien préférable, en ce que *l'égalisation des températures y est beaucoup plus rapide*. On risque de commettre des erreurs graves dans l'évaluation approximative du temps pratique d'échauffement d'un ballon ou d'une grosse ampoule, dans une étuve à 60°, temps qui variera très notablement si la température initiale de l'ampoule est de 15°, ou si elle est de 25°, par exemple, variations fréquentes.

STÉRILISATION PAR FILTRATION A LA BOUGIE. — C'est un fait bien connu qu'une bougie CHAMBERLAND, si elle arrête *presque toutes* les bactéries, peut tout de même en laisser passer *quelques-unes*. Il en est ainsi, même des bougies aux pores les plus fins. De sorte qu'on doit regarder cette filtration, non pas comme un moyen de stériliser complètement un liquide, mais comme un moyen de réduire à *presque rien* le nombre des germes qu'il contient. C'est pourquoi le Codex de 1937 recommande, dans la stérilisation des solutés opothérapiques injectables, de ne considérer la filtration à la bougie que comme une opération *préalable*, que, pour plus de sécurité, on complètera, chaque fois que la chose sera possible, par une tyndallisation ultérieure. S'il s'agit d'un liquide trop fragile pour supporter une tyndallisation, on ajoute en pratique un léger antiseptique, dont l'action suffit à détruire les quelques germes subsistants.

STÉRILISATION PAR LES RAYONS ULTRA-VIOLETS. — Le pouvoir microbicide des rayons ultra-violets est très élevé. Il est d'autant plus grand que la radiation considérée a une plus courte longueur d'onde. Mais, par ailleurs, les radiations ultra-violettes sont, aussi, d'autant plus absorbées par la matière que leur longueur d'onde est plus courte. Déjà, pour des radiations de 2.000-3.000 Å, très microbicides, presque toutes les substances, organiques ou minérales, sont opaques, sauf l'eau pure. Au delà de 2.000 Å, l'eau elle-même ferait écran. C'est pourquoi, dans la pratique, cette méthode de stérilisation n'est pas applicable aux solutés injectables. Les radiations de la lampe à vapeur de mercure, à paroi de quartz, sont seulement utilisées pour la stérilisation de l'eau et ne donnent de bons résultats que s'il s'agit d'une eau très limpide.

LA STÉRILISATION AU « CODEX » DE 1937. — Le *Codex* prescrit d'employer :

1° La stérilisation sèche à 180° pour la verrerie destinée à des opérations aseptiques : suspensions huileuses injectables, solutés opothérapiques injectables, sérums thérapeutiques ;

2° La stérilisation à l'autoclave à 120° : a) trente minutes pour les crins de Florence ; b) vingt minutes pour le mélange lanoline-vaseline destiné à la préparation de suspensions huileuses injectables ;

3° La stérilisation à l'autoclave à 115° : a) deux fois quinze minutes pour le sérum gélatiné ; b) vingt minutes pour l'huile camphrée et les suspensions huileuses d'iodobismuthate et d'oxyde de bismuth ;

4° La stérilisation à l'autoclave à 110°, vingt minutes pour tous les solutés injectables peu altérables par la chaleur : solutés de cacylate de sodium, caféine et benzoate de sodium, chlorure de sodium isotonique, chlorure et sulfate de sodium, chlorhydrate de cocaïne, glucose isotonique et hypertonique, cyanure de mercure, iodure mercurique, chlorhydrate de morphine, quinine-uréthane, quinine-antipyrine. Bien entendu, cette résistance des alcaloïdes, du glucose, etc., à une température de 110°, n'est parfaite que si le verre des ampoules est neutre (travaux de LESURE, *loc. cit.*) ;

5° La stérilisation à 100°, trente minutes, pour le soluté d'apomorphine ;

6° La tyndallisation à 70°, pour tous les solutés de médicaments altérables : adrénaline, novocaïne-adrénaline, sulfats d'atropine, bicarbonate de sodium, chlorhydrate d'amyléine, chlorhydrate d'évétine, chlorhydrate de morphine et scopolamine, salicylate de sodium, salicylate de sodium et glucose, bromhydrate de scopolamine, sulfate de spartéine, sulfate de strychnine, sulfate de strychnine et cacylate de sodium ;

7° La tyndallisation à 60°, dans l'alcool à 90°, pendant huit heures par jour, trois jours de suite, pour les catguts, préalablement dégraissés dans l'alcool à 95°, à 60°, pendant six heures (les catguts peuvent aussi être stérilisés par antiseptie, par contact de vingt-quatre heures, à 37°, avec une solution alcoolique alcaline iodée) ;

8° La stérilisation par filtration à la bougie, pour les solutés injectables opothérapiques. Le *Codex* recommande, après répartition en ampoules stériles, de tyndalliser pour plus de sûreté, si possible (*voir plus haut*) ;

9° La préparation aseptique, en employant du matériel stérile, pour l'huile grise et pour les sérums thérapeutiques. En pratique, pour plus de sécurité, on additionne les sérums d'un antiseptique léger, et même, on tyndallise à température aussi basse que possible ;

10° Pour les pansements et le coton, le *Codex* n'impose pas un mode opératoire particulier. Il exige seulement l'absence de germes

de toute sorte, pathogènes ou non. En pratique, on stérilise à l'autoclave en boîtes ouvertes, pour assurer un balayage par la vapeur, ou en boîtes fermées, à l'intérieur desquelles on ajoute une quantité d'eau suffisante pour assurer, à la température de stérilisation (134°), un taux d'humidité suffisant (voir *plus haut*).

CAS DES VACCINS MICROBIENS. — C'est le cas le plus délicat. On se propose en général de *tuer la totalité* des germes, en conservant intactes leurs propriétés *antigéniques*. Or, ces propriétés sont presque toujours liées à des protéines, sensibles à l'action de la chaleur. Il faut donc obtenir une stérilisation parfaite, à une température aussi basse que possible. Le *Codez* conseille d'opérer à une température « déterminée pour chaque espèce et pour chaque souche..., température *la plus basse* qui, maintenue pendant *une heure*, fait perdre leur vitalité à la *totalité* des germes ». Or, ce que nous avons vu plus haut permet de penser qu'on peut seulement, après une telle opération, avoir réduit à un chiffre *très petit* la probabilité de survie d'un germe. Mais on ne peut pas avoir la certitude d'en avoir tué la *totalité*, surtout si on a opéré à la température *la plus basse possible*. Dans la pratique, on additionne le vaccin d'un antiseptique léger, de façon à tuer *le* ou *les* quelques germes qui pourraient avoir survécu. Il est inutile d'insister sur l'intérêt qu'il y a à ne pas appliquer la même technique de stérilisation d'un vaccin à des échantillons contenant, au départ, des nombres *différents* de germes. Il est essentiel de connaître exactement le nombre de germes par centimètre cube et d'opérer toujours dans les mêmes conditions de nombre, aussi bien que de température et de durée.

(A suivre.)

Marcel GUILLOT,

Pharmacien des Hôpitaux de Paris,
Chef des travaux à la Faculté de Pharmacie.

Sur la valeur du rapport K/Na dans les eaux sulfurées sodiques d'Ax-les-Thermes.

L'émergence des eaux sulfurées sodiques d'Ax-les-Thermes s'effectue aux lèvres d'une faille taillée dans des granits et des pegmatites. La nature chimique de ces roches encaissantes donne à penser que les métaux alcalins présents dans les eaux d'Ax devraient comporter des quantités appréciables de potassium ; à côté du sodium dont l'origine est profonde, le lessivage des parois de cheminement devrait faire apparaître des quantités non négligeables de potassium.

L'examen des différentes analyses publiées pour les eaux d'Ax-les-Thermes conduit à des conclusions opposées sur la richesse de ces eaux en sodium et potassium. Sans doute, les difficultés que rencontreraient les anciens auteurs dans le dosage des métaux alcalins ne sont-elles pas étrangères à ces contradictions. Il nous a paru utile de reprendre, à l'aide de techniques modernes, le dosage direct dans les eaux d'Ax du sodium et du potassium ; ces données nouvelles permettraient de déterminer pour chaque source étudiée la valeur du rapport K/Na.

TECHNIQUES.

Sodium. — Dans un grand nombre d'analyses anciennes le sodium était dosé par reste ; il ne semble pas qu'il existe des données récentes sur Ax établies par des méthodes directes.

Nous avons appliqué au dosage du sodium dans les eaux sulfurées sodiques d'Ax la méthode pondérale à l'acétate triple de sodium, magnésium et uranium ; cette méthode, dite au sel de STRENG, a fait l'objet d'un grand nombre d'études critiques dont un exposé détaillé sera fait dans la thèse de doctorat en pharmacie de l'un de nous. Pour notre part, nous avons vérifié que la méthode au sel de STRENG s'applique avec exactitude dans les milieux silicatés et de pH élevé que constituent les eaux d'Ax.

Potassium. — Le dosage du potassium, jadis effectué sous forme de chloroplatinate, a été réalisé à l'état de cobaltinitrite de potassium, suivant les indications précisées par LEULIER, VELLUZ et GRIFFON. La richesse des eaux en silice ne perturbe pas le dosage.

En raison de la teneur présumée faible des eaux d'Ax en potassium, le dosage a porté sur des eaux concentrées au 1/100 de leur volume initial, par évaporation lente à feu doux. La précipitation n'a été faite que sur des produits désulfurés par oxydation.

RÉSULTATS.

Les résultats préliminaires ci-dessous représentent la moyenne de 4 à 6 essais effectués sur chaque eau :

	Na en milligrammes p. 1.000	K en milligrammes p. 1.000
Grande Sulfureuse	51,60	2,886
Saint-Roch (droite)	49,20	3,000
Mystère	53,40	2,65
Eau bleue	50,40	2,10
Pilhes	46,80	2,35
Ferrugineuse	26,40	3,055
Patissier	51,60	2,000
Rossignol sup.	47,40	—
Viguerie	44,40	—

Ces résultats ne sont pas conformes à ceux déjà indiqués par les chimistes ayant analysé les eaux d'Ax.

GARRIGOU n'a jamais relevé dans les eaux d'Ax que des traces de potassium, par contre, WILM a publié concernant le potassium des données voisines des nôtres ; nos résultats inclinent à penser que les dosages de WILM peuvent être retenus dans l'ensemble.

En ce qui concerne le sodium, des divergences notables apparaissent entre les publications antérieures, aussi bien de WILM que de GARRIGOU, et les résultats que nous indiquons.

Les événements actuels ont interrompu le cours de notre travail. Dès qu'il nous sera permis de reprendre nos dosages, de nouveaux documents seront publiés, mais d'ores et déjà paraissent pouvoir être dégagées quelques conclusions générales :

1° Le potassium est loin d'être absent des eaux sulfurées sodiques d'Ax ; son taux varie entre 2 et 3 milligr. p. 1.000.

2° Le sodium varie en moyenne entre 45 et 55 milligr. p. 1.000.

3° La valeur moyenne du rapport K/Na est donc voisine de 1/20 à 1/25 ; la source sulfuro-ferrugineuse constitue la seule exception notable à cette remarque.

Il y a lieu de penser qu'une étude systématique du rapport K/Na dans les eaux sulfurées sodiques pyrénéennes serait d'un grand intérêt géochimique.

Les propriétés générales des eaux sulfurées sodiques ont, en effet, une continuité remarquable le long de la chaîne : il serait intéressant de savoir si le rapport K/Na est influencé par la plongée progressive de la zone axiale des Pyrénées d'Est en Ouest. Notre travail fait ainsi partie d'un ensemble de recherches entreprises par le professeur F. CAUJOLLE sur les variations des propriétés caractéristiques des eaux sulfureuses des Pyrénées, en fonction de leur situation géographique le long du grand axe de la chaîne.

Le présent mémoire n'a eu d'autre objet que de fixer les résultats préliminaires de nos recherches.

P. BLANC.

C. MAUGEN.

(Travail du Laboratoire de Chimie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse ; Professeur V. BRUSTIER.)

Sur une Apocynacée de Colombie : le Pinique-pinique

[*Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult. (?)].

Le *Pinique-pinique* est un arbuste de Colombie, utilisé dans ce pays contre les morsures de serpents et le paludisme. Lors d'études préliminaires, l'un de nous, avec M. M.-M. JANOT [4], a pu identifier cette plante à *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult. et montrer son identité avec le « *Chalchupa* » de Guatémala, également employé comme alexitère et antimalarique.

I. *Au point de vue botanique*, cette espèce a été définie au début du XIX^e siècle par ROEMER et SCHULTES [9] sur des échantillons d'herbier provenant de l'Amérique du Sud.

Les racines sont courtes, parfois tubérisées, de couleur jaune et de saveur très amère ; elles portent de nombreuses radicelles. Des coupes transversales, examinées au microscope après coloration au vert d'iode-carmin ou à l'orcanette, montrent, de l'extérieur vers l'intérieur, un suber peu épais, du parenchyme cortical à éléments allongés transversalement ; certains contiennent un cristal prismatique d'oxalate de calcium ; de place en place, on distingue quelques grosses cellules scléreuses ; au niveau du liber, il y a des laticifères non anastomosés ; le bois, fortement lignifié, présente de nombreux rayons médullaires étroits, s'irradiant du centre vers la périphérie.

Les tiges forment des buissons de 2 à 3 m. de hauteur et portent des rameaux anguleux verticillés par quatre, verdâtres quand ils sont jeunes, criblés de lenticelles blanchâtres à l'état adulte ; l'écorce, fibreuse, est difficile à séparer du cylindre central. Au microscope, on retrouve la structure typique des Apocynacées : à l'extérieur, un suber peu développé ; au-dessous, un parenchyme cortical, collenchymateux dans la zone externe, avec quelques prismes d'oxalate de calcium ; au niveau du péricycle, présence d'amas de grosses fibres peu colorables par le vert d'iode ; au-dessous du liber, un anneau continu de bois secondaire avec parenchyme ligneux fortement épaissi, un peu de bois primaire, puis du tissu criblé pérимédullaire, enfin la moelle avec quelques cellules scléreuses. *On rencontre de gros laticifères, surtout dans le liber et le tissu criblé pérимédullaire, et quelquefois aussi dans le parenchyme cortical et la moelle.*

Les feuilles, de taille inégale (voir fig. 1), verticillées par quatre, brièvement pétiolées, penninerves, oblongues, acuminées au sommet pour les deux plus grandes, obtuses pour les deux plus petites. Des coupes transversales montrent (fig. 2), au niveau de la nervure

1. Ces recherches, brièvement exposées ici, ont fait l'objet, de la part de l'un de nous [6], d'une thèse de Doctorat à laquelle nous renvoyons pour tous détails complémentaires.

médiane, un faisceau libéro-ligneux disposé en croissant, avec des laticifères de grandes dimensions dans le liber normal et le tissu criblé pérимédullaire ; sur les épidermes, il y a quelques poils tecteurs, pluricellulaires, unisériés, et fortement cutinisés. Au niveau du limbe, il existe, dans des cellules du tissu palissadique, plus volumineuses que les voisines, des macles d'oxalate de calcium, tandis que dans le tissu lacuneux se trouvent des prismes.

Le fruit est une drupe biloculaire, verte quand elle est jeune, noir violacé à maturité. La partie externe du mésocarpe, charnue, est



FIG. 1. — Rameau de Pinique-pinique
provenant de la Sierra Nevada de Santa-Maria (Colombie).

Cliché C. R. Ac. Sc., 1939, 209, p. 654.

constituée de cellules parenchymateuses allongées transversalement, tandis que la partie interne comprend des éléments sclérifiés fortement épaissis et très canaliculés.

L'embryon étant très petit, la graine est presque entièrement constituée par l'albumen.

Localisation des alcaloïdes. — Cette localisation a été effectuée d'une part par le réactif iodo-ioduré de BOUCHARDAT, qui donne, comme on sait, un précipité brun dans les cellules à alcaloïdes, d'autre part en mettant à profit la coloration rouge que donne l'alcaloïde principal avec l'acide nitrique, les coupes étant traitées soit par une solution d'acide nitrique à 50 %, ou mieux soumises à l'action

des vapeurs de cet acide, puis montées en glycérine. Pour le réactif de BOUCHARDAT, on ne peut employer ici le moyen de contrôle par traitement préalable à l'alcool tartrique (méthode d'ERRERA), car, comme nous le verrons plus loin dans la partie chimique, il existe dans cette plante des alcaloïdes dont le tartrate est insoluble dans l'alcool. L'un de nous a déjà rencontré des faits analogues chez une

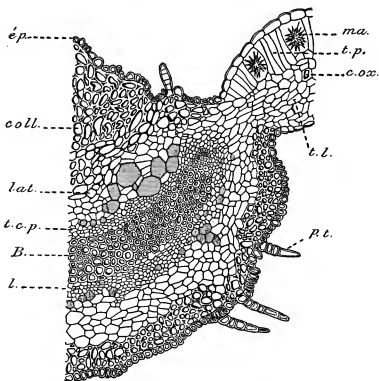


FIG. 2. — Section dans la feuille de *Rauwolfia heterophylla* Rœm. et Schult.

ép., épiderme; coll., collenchyme; lat., laticifères; t. c. p., tissu criblé périmédullaire; B., bois; L., liber; p. t., poil tecteur; t. p., tissu palissadique; t. l., tissu lacuneux; ma. macle et c. ox., cristal prismatique d'oxalate de calcium. (Grossissement : 110 diamètres).

autre Apocynacée : l'*Holarrhena africana* [7] et espère revenir un jour sur la spécificité de la méthode d'ERRERA.

Dans la racine, les réactions des alcaloïdes sont intenses surtout au niveau des rayons médullaires, du liber et du parenchyme cortical ; on trouve également des substances alcaloïdiques dans les régions non sclérifiées de la tige, dans le tissu criblé et le parenchyme lacuneux de la feuille et, chez le fruit, dans la zone externe du mésocarpe.

II. *Etude chimique.* — Parmi les premiers travaux se rapportant aux *Rauwolfia*, il faut citer celui de GRESHOFF [3] qui, en 1890, caractérisa dans l'écorce de la racine de divers *Rauwolfia* et en particulier de *R. canescens* Willd. un alcaloïde cristallisé donnant une coloration rouge intense avec l'acide nitrique. D'une espèce sud-africaine, *R. caffra* Sonder (= *Tabernaemontana ventricosa* Hochst.), KOEFFLI [5] put isoler, en 1932, trois alcaloïdes cristallisés dont le plus important fut dénommé rauwolfine $C_{20}H_{26}O_3N_2$, $2,5 H_2O$. Mais c'est le *R. serpentina* Benth. (= *Ophioxylon serpentinum* L.) qui a fait l'objet des travaux les plus nombreux ; déjà, en 1887, EIJKMAN (cité par GRESHOFF) y signalait la présence d'un alcaloïde [2 bis].

Quelques années plus tard, aux Indes, WARDEN et BOSE [12] extraient une base cristallisée qui, en raison de ses réactions colorées, est appelée pseudo-brucine. En 1931, une étude approfondie de la composition chimique du *R. serpentina* est entreprise aux Indes par S. SINDRI et R. H. SINDRI [10] qui isolent, entre autres substances, cinq alcaloïdes cristallisés : l'ajmaline $C_{20}H_{26}O_2N_2$, PF = 158-160°, l'ajmalicine PF = 250-252°, l'ajmalinine $C_{20}H_{23}O_4N$, PF = 180-181°, la serpentine $C_{21}H_{25}O_4N$, PF = 153-154°, la serpentinine, PF = 263-265°. Un peu plus tard, à Leyde, VAN ITALLIE et M^{lle} A. STEENHAVER [11], à partir de la racine de cette même drogue, obtiennent trois alcaloïdes dénommés : rauwolfine $C_{21}H_{26}O_2N_2$ (qui semble bien différente de celle de KOEFFLI), alcaloïde B et alcaloïde C ; ces auteurs considèrent leur rauwolfine comme identique à l'ajmaline des chimistes indous, mais ceux-ci n'admettent pas cette identité : la rauwolfine différerait par l'absence d'un groupement méthylimide [10].

Contrairement au *R. serpentina*, le *R. heterophylla* a été jusqu'ici peu étudié au point de vue chimique ; seul DEGER [2] a publié quelques recherches à son sujet. De racines provenant du Guatemala, où cette plante est appelée *Chalchupa*, cet auteur a retiré deux substances alcaloïdiques, qu'il a nommées chalchupine A et chalchupine B, obtenues de la façon suivante : les chlorhydrates d'alcaloïdes totaux (après extraction par l'alcool additionné de lessive de soude, ou par la méthode de STASS-OTTO) sont traités par l'éther après alcalinisation par la soude ; par concentration des liqueurs éthérées, on obtient la chalchupine A ; puis la solution aqueuse, acidifiée par l'acide chlorhydrique, est additionnée d'ammoniaque et épuisée par l'alcool amylique ; celui-ci abandonne par évaporation un résidu brun qui est la chalchupine B. La chalchupine A, de PF = 170°, se présente sous forme d'une poudre jaune orangé, amorphe, très amère, présentant en solution éthérée une fluorescence jaune vert. DEGER lui attribue la formule $C_{14}H_{21}O_{12}N_3$; comme réaction colorée, il faut citer la coloration rouge intense obtenue avec l'acide nitrique.

La chalchupine B, ou « chalchupine-sulfine », de formule

$C_{72}H_{129}O_{71}N_{12}S$, serait, toujours selon DEGER, un composé d'addition d'une base plus simple $C_{15}H_{24}O_{11}N_6$ avec une base purique ou un albuminoïde sulfuré ; en solution alcoolique, cette substance possède une fluorescence vert bleu ; elle n'a pas de réaction colorée caractéristique.

Nos premiers essais d'extraction ont été effectués sur des racines.

1° La poudre de Pinique-pinique, préalablement dégraissée à l'éther de pétrole, est lixiviée par de l'alcool à 75°, les colatures sont évaporées sous pression réduite, le résidu est additionné de carbonate de sodium à 20 % et épuisé par le mélange éthéro-chloroformique.

2° La drogue a été épuisée à l'appareil de SOXHLET par le méthanol, la liqueur extractive a été distillée jusqu'à réduction au poids primitif de la plante et mise à la glacière vingt-quatre heures. N'ayant pas obtenu de précipité, nous avons alors ajouté un égal volume d'eau et distillé pour éliminer l'alcool. Le précipité formé est dissous dans l'acide chlorhydrique dilué, puis dégraissé par l'éther de pétrole. Après filtration et concentration sous pression réduite, la solution acide est additionnée de bicarbonate de sodium, ce qui provoque la précipitation d'une résine. La solution filtrée est alors épuisée par du chloroforme qui, par concentration sous pression réduite, donne une poudre jaunâtre, très amère, représentant les alcaloïdes totaux.

3° La racine pulvérisée est tout d'abord dégraissée par l'éther de pétrole dans un appareil à déplacement. Après dessiccation, elle est de nouveau lixiviée par de l'alcool à 85° additionné de 2 % d'ammoniacque ; les colatures, acidifiées par l'acide chlorhydrique, sont concentrées sous pression réduite et sans dépasser une température de 40 à 45°, jusqu'à réduction au poids initial de la drogue.

La solution extractive, franchement acidifiée par l'acide chlorhydrique, puis filtrée, est traitée par de l'éther pour enlever diverses impuretés. On épuise ensuite à l'éther après alcalinisation par la soude. Les liqueurs éthérées, desséchées sur sulfate de sodium anhydre, sont concentrées et mises à la glacière ; il se précipite une substance alcaloïdique jaune clair qui est recueillie par centrifugation et desséchée dans le vide en présence d'anhydride phosphorique. Le rendement est d'environ 3.3 p. 1.000.

Puis, la solution sodique épuisée à l'éther est acidifiée de nouveau par l'acide chlorhydrique. On ajoute de l'ammoniacque jusqu'à réaction fortement alcaline et on agite à plusieurs reprises avec de l'alcool amylique, jusqu'à ce que celui-ci ne se colore plus en brun rougeâtre. Le résidu obtenu par concentration sous pression réduite des colatures, est desséché, puis pulvérisé ; c'est une poudre brune, vraisemblablement identique à la chalcupine B, amorphe, de saveur amère, précipitant abondamment par les réactifs des alcaloïdes ; le

rendement est d'environ 7 p. 1.000 (soit un rendement total de plus de 1 %).

C'est cette dernière méthode, d'ailleurs analogue à celle de DEGER, qui nous a donné les meilleurs résultats.

L'alcaloïde A (ou chalcupine A), PF = 164-166°, est une poudre amorphe, jaune clair, devenant brune à la lumière, de saveur très amère. Il est légèrement soluble dans l'eau (la solution, légèrement jaune, possède une fluorescence verte), soluble dans le chloroforme, l'alcool, l'éther. Nous n'avons pu le faire cristalliser dans les solvants usuels, mais après précipitation dans l'éther acétique le PF est légèrement plus élevé (168°). Cette substance donne des réactions colorées particulières : avec l'acide nitrique à froid, coloration rose passant au pourpre, puis au jaune orangé ; avec l'acide sulfurique, teinte vert brunâtre virant au jaune orangé ; avec le réactif de FROENDE, coloration violacée, puis vert olive ; enfin avec le réactif de WASICKY, au bain-marie, coloration rouge violacé devenant verte par addition d'eau. Signalons de plus que la chalcupine A donne les réactions des dérivés de l'indol (diazoréaction d'EHRlich, anneau violacé avec le réactif d'HOPKINS et COLE, coloration rouge violacé avec le réactif phospho-vanillique [4]). En milieu aqueux, nous avons pu obtenir quelques dérivés caractéristiques : picrate PF = 150-152°, chloroplatinate PF = 261-262°, et iodhydrate PF = 240° (déc.).

Quant à la chalcupine B, peu soluble dans l'éther, assez soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool éthylique et l'alcool amylique, ce n'est pas une substance bien définie : si, après avoir fait une solution dans l'alcool absolu, on ajoute 2 à 3 volumes d'éther, il se précipite une nouvelle substance alcaloïdique et le point de fusion s'élève de 187 à 240°. Contrairement aux assertions de DEGER, nous n'avons pu caractériser dans la chalcupine B ni soufre, ni dérivés puriques. Celle-ci ne donne pas de réactions colorées caractéristiques ; on est d'ailleurs très gêné par la coloration propre et la fluorescence de cette substance (et il en est de même pour la détermination de son pouvoir rotatoire).

Comme dérivés, il a été obtenu, en milieu aqueux un picrate PF = 154-156°, un iodhydrate PF = 258-260° et en milieu alcoolique un tartrate PF = 250-252°. Nous regrettons que les circonstances ne nous aient pas permis d'approfondir cette étude chimique.

Des substances alcaloïdiques analogues ont également été préparées, mais en proportion moindre, des tiges, des feuilles et des fruits.

III. *Au point de vue pharmacodynamique*, le *R. heterophylla* a été étudié récemment par M. RAYMOND-HAMET [8] sur des échantillons provenant du Guatemala. En injection intraveineuse chez le chien, nous avons retrouvé l'inversion d'action de l'adrénaline, déjà signalée par cet auteur. D'autre part, on a pu mettre en évidence

l'action hypothermisante du Pinique-pinique chez le cobaye soumis au préalable à l'action d'une substance hyperthermisante.

En résumé, le Pinique-pinique renferme au moins deux alcaloïdes, le premier, de $PF = 168^\circ$ (chalchupine A de DEGER) soluble dans l'éther, semble voisin de la rauwolfine de VAN ITALLIE et de l'ajmaline de SIDDIQUI ; le deuxième, peu soluble dans l'éther, de $PF = 240^\circ$, auquel on peut conserver le nom de chalchupine B (bien que DEGER ait décrit sous ce nom une substance impure). Au point de vue physiologique, l'extrait aqueux de Pinique-pinique est doué de pouvoir sympatholytique et d'une action hypothermisante chez le cobaye, fait en accord avec l'utilisation de cette drogue, au pays d'origine, comme fébrifuge.

R. PARIS,

Chef de travaux
à la Faculté de Pharmacie de Paris.

R. MENDOZA DAZA,

Pharmacien de la Faculté de Bogota,
Docteur de l'Université de Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CHABROL (E.), CHARONNAT (R.), COTTET (J.) et BLONDE (P.). Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires (réaction phospho-vanillique). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 834-835.
- [2] DEGER (E. C.). Allgemeine Untersuchung einer von den Indianern gegen Schlangengift und Malaria verwandten Pflanze. *Archiv der Pharm.*, 1937, **275**, p. 496-503.
- [2 bis] EIJSMAN (J. F.). *Nieuw Tijdschrift voor de Pharmacie in Nederland*, 1887, **20**, p. 156.
- [3] GRESHOFF (M.). Uebersicht der alkaloidhaltigen Apocynen-Geschlechter in Niederländisch-Indien. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1890, **23**, p. 3542-3543.
- [4] JANOT (M.-M.) et MENDOZA (R.). Identification d'une plante colombienne, le Pinique-Pinique, à *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult. (Chalchupa du Guatemala) *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, p. 653-655.
- [5] KOEPLI (J. B.). Chemical investigation of *Rauwolfia caffra*. I. Rauwolfine. *Journ. of amer. chem. Soc.*, 1932, **54**, p. 2412-2418.
- [6] MENDOZA DAZA (J. R.). Etude d'une Apocynacée de Colombie le « Pinique-Pinique », *Rauwolfia heterophylla* Roem. et Schult. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1940.
- [7] PARIS (R.). Etude d'une Apocynacée africaine : le Séoulou, *Holarrhena africana* A. DC. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, **45**, p. 453-457.
- [8] RAYMOND-HAMET. Recherches pharmacologiques sur une drogue végétale fébrifuge de l'Amérique du Sud, le Chalchupa. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1938, (8), **28**, p. 310. Voir aussi : *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 462-465. — *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, p. 384-386 et p. 599-601. — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **132**, p. 213-216.
- [9] ROEMER (J. J.) et SCHULTES (J. A.). *Systema Vegetabilium*. Editio nova, Stuttgartiae, IV, 1819, p. 805.
- [10] SIDDIQUI (S.) et SIDDIQUI (R. H.). Chemical examination of the roots of *Rauwolfia serpentina* Benth. *Journ. of Ind. Chem. Soc.*, 1931, **8**, p. 667-680 ; 1932, **9**, p. 539-544, et 1939, **16**, p. 421-424.
- [11] VAN ITALLIE (L.) et STEENHAUER (Mlle A. J.). *Rauwolfia serpentina* Benth. *Archiv der Pharm.*, 1932, **270**, p. 313-322.
- [12] WARDEN (C. J. H.) et BOSE (Chuni Lal). *Rauwolfia serpentina* Benth. Notes on certain reactions of an alkaloid contained in the roots *Pharm. Journ.*, 1892, (3), **23**, p. 101-102.

Substitution de la novocaïne à la cocaïne dans le « Mélange anesthésique dit de Bonain ».

Le Codex de 1937, tome II, p. 567 donne, pour le *Mélange anesthésique dit de BONAIN*, la formule suivante :

Chlorhydrate de cocaïne	1 gr.
Menthol	1 gr.
Phénol.	1 gr.

Mais, en ce temps de contingentements (avril 1941), il y a lieu de prévoir, comme étant prochain, celui de la cocaïne et de ses sels. Il nous a semblé, sous cette impression, qu'il serait utile de remplacer, dans la formule ci-dessus, la cocaïne par le *chlorhydrate de para-aminobenzoyl-diéthylaminoéthanol* qui, comme un exemple de byzantinisme onomastique, ne comporte pas moins de douze synonymes avérés :

Aldocaïne, allocaïne, endocaïne, éthocaïne, hérocaïne, néocaïne, novocaïne, paracaïne, planocaïne, procaïne, scurocaïne, syncaïne, etc., parmi lesquels il est rationnel d'adopter celui qui est mentionné le plus anciennement au Codex (Suppl. 1920, p. 9) : *novocaïne*.

Le chlorhydrate de cocaïne donne, comme d'ailleurs la cocaïne (base), un mélange de BONAIN parfaitement limpide. Il n'en est pas de même avec la novocaïne qui reste indissoute, tandis que sa *base* donne un mélange correct. Fâcheusement, cette base ne se trouve point dans nos officines où elle était jusqu'ici sans emploi et il ne faut pas espérer se la procurer commodément dans le commerce des produits chimiques.

Si l'on considère que le poids moléculaire du chlorhydrate (= 272) comporte un HCl (= 36,5), on déduit que : a) 1 gr.,155 de ce chlorhydrate donne, théoriquement, 1 gr. de base et, b) en NaOH, 1/8 en poids de celui du chlorhydrate suffit à séparer ladite base.

Le *modus operandi* suivant permet, en quelques heures, de pratiquer cette séparation :

Mettre dans un verre à pied : 4 gr. de novocaïne, 15 cm³ d'eau distillée et 11 gouttes de solution de phtaléine du phénol. Agiter avec une baguette de verre. Transvaser dans une ampoule à robinet de 90 cm³. Laver le verre avec 5 cm³ d'eau et transvaser. Verser dans l'ampoule 30 cm³ d'éther officinal puis, au moyen d'une burette graduée, de la lessive de soude diluée au 1/10 (lessive à 1,33 : 5 cm³, H₂O : Q. S. 50 cm³) par affusions de 3 à 4 cm³ au début, suivies, chacune, d'une agitation vigoureuse de l'ampoule. La base précipitée se dissout au fur et à mesure dans l'éther. Ajouter la lessive diluée, goutte à goutte, jusqu'à virage rose persistant de la

phtaléine : il en faut environ 15 cm³. Agiter vigoureusement une dernière fois et laisser les deux liquides se séparer.

Soutirer *intégralement* le liquide aqueux et recueillir la solution éthérée dans un vase à filtration chaude de 6 cm. de profondeur, *préalablement taré* au centigramme près. Abandonner d'abord à l'air libre, puis à l'étuve à 37° ou dans le vide sec.

Peser après cristallisation et dessiccation pour déduire le poids de base obtenu, qui, dans les conditions indiquées, est voisin de 3 gr. Ajouter dans l'ordre suivant : un poids égal de phénol cristallisé (qui dissoudra rapidement la base si l'on triture avec une baguette de verre), puis le même poids de menthol qui se dissoudra à son tour, par la trituration, en donnant un mélange limpide.

Répartir par 3 gr. dans de petits flacons étiquetés :

Mélange de BONAIN à la novocaïne.

Le mélange de BONAIN *adrénaliné* comporte, pour 3 gr., l'adjonction de 1 milligr. d'*adrénaline* qui ne se trouve dans nos officines que sous forme de solution au 1/1.000. On pourra cependant, dans toute officine, réaliser ce dernier mélange par dessiccation, dans une petite capsule *tarée*, de XX gouttes de solution au 1/1.000 sous exsiccateur et mieux sous vide sec, ajoutant ensuite les 3 gr. du mélange de BONAIN, homogénéisant soigneusement avec une baguette de verre et transvasant dans un petit flacon.

Les avantages de la substitution préconisée ici sont :

Dispensation de l'inscription au registre B.

Prix de revient beaucoup moindre.

Le dernier tarif interministériel du 20 avril 1940 cote, en effet :

Cocaïne.	30 fr. le gramme.
Chlorhydrate de cocaïne	25 fr. le gramme.
Novocaïne	4 fr. le gramme.

L'évolution actuelle des prix porte le premier aux environs de 40 fr., ce qui n'est peut-être pas sans intérêt pour la bourse des malades et les finances des institutions (Assistance publique, Assurances sociales, Sociétés de secours mutuels, etc.), dont les charges toujours croissantes distancent rapidement les ressources non indéfiniment extensibles.

ERN. CORDONNIER,
Pharmacien à Nice

Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (suite).

E. — ACTION DU CAMPHRE SUR LES VAISSEAUX, LA PRESSION SANGUINE ET LE RENDEMENT DU CŒUR.

L'influence exercée par le camphre, sur la pression sanguine, est encore plus complexe que celle que ce médicament exerce sur le fonctionnement du cœur.

En effet, dans ce cas, il ne s'agit pas seulement d'une différence d'action des doses fortes et des doses faibles ou d'un état préalable, sain ou déficient, de l'organisme. Il s'agit, de plus, de la production parfois simultanée, pour une même dose de camphre, de phénomènes opposés tels que vaso-constriction et vaso-dilatation, et de l'intervention dans ces phénomènes purement vasculaires d'autres phénomènes d'origine centrale, pulmonaire ou cardiaque. Peut-être s'agit-il, également, comme le pensent certains auteurs (HANDOVSKY et surtout TAMURA et KIHARA) d'une transformation plus ou moins lente du camphre en un produit d'action plus intense.

Nous allons examiner successivement tous ces points. Cette dernière conception fera l'objet, en raison de son importance, d'un chapitre spécial.

1° Production par le camphre, à dose élevée, d'une vaso-constriction.

a) Ce phénomène a été le premier mis en évidence. Après les constatations faites par WIEDEMANN, dès 1877 (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1877, **6**, p. 216) sur des chats et des lapins, selon lesquelles, sous l'influence de fortes doses de camphre, la pression sanguine s'élève en même temps qu'apparaissent les convulsions, on a attribué la variation de la pression sanguine à l'excitation des centres vasomoteurs. Malgré les expériences ultérieures, confirmatives, présentées par WINTERBERG (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1903, **94**, p. 455) qui ont montré, sur des animaux fortement curarisés, qu'il pouvait se produire, en même temps, une disparition des convulsions et une suppression de l'accroissement de pression, il ne semble pas qu'il faille admettre, sans plus, que l'accroissement de pression n'est qu'une conséquence de l'action convulsivante.

En effet, d'autres essais effectués par WAGENER (*Inaug. Diss.*, Marburg, 1889), par TILLIE (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890, **27**, p. 1), puis par SELIGMANN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1905, **52**, p. 333) ont montré qu'il pouvait se produire, sous l'influence du camphre, sur lapins et chats curarisés, des élévations fortes de

tension artérielle sans que l'action du curare se trouve parallèlement interrompue.

Pourtant, malgré les observations assez récentes de A. P. BESTUZHIEW (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **158**, p. 180-186) qui a montré que le camphre aux concentrations de 1 p. 2.000 à 1 p. 3.000 renforce la sécrétion des surrénales, il semblait bien que l'augmentation de pression artérielle sous l'influence des doses fortes de camphre soit liée à la présence des centres cérébraux vaso-moteurs. En effet, BUIJSMA (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, **145**, p. 263) et KATAGI (*Okayama Igakkaï Ztg*, 1926, n° 438, p. 800, d'après R. DUESBERG : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **158**, p. 314) avaient réussi à démontrer que, sous l'influence du camphre il ne se produisait pas d'élévation de la pression sanguine chez des chats décapités après narcose à l'éther, alors que cette élévation se produisait chez des chats simplement décérébrés. Il y avait donc probablement dépendance entre l'élévation de la tension artérielle et la présence des centres vaso-moteurs, et ceci en dehors de tout déclenchement de convulsions.

Ce sont ces deux points que démontra définitivement R. DUESBERG (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **158**, p. 314). Cet auteur, travaillant sur le chat et utilisant, en injection intraveineuse, une émulsion dans l'eau salée d'huile camphrée et d'acide oléique, arriva aux conclusions suivantes :

α) Le camphre, à forte dose (10 à 20 milligr. par kilogramme d'animal) produit une élévation de la pression sanguine pourvu que les centres vaso-moteurs soient accessibles, et pourvu qu'ils ne soient pas inhibés directement par un anesthésique local, ou indirectement par traitement préalable de l'animal par l'éther, le chloroforme, le chloral ou les dérivés barbituriques.

β) A la suite d'une injection de camphre forte, les convulsions se produisent aussi bien dans le cas d'une narcose à l'éther que dans le cas d'une narcose au chloralose. Or, comme nous venons de le dire, dans le premier cas on n'obtient jamais d'élévation de tension, alors que dans le second on l'obtient très souvent (7). Les deux phénomènes sont donc indépendants.

Enfin, du point de vue pratique, DUESBERG a constaté les faits suivants : toute lésion apportée à la circulation pendant l'opération préparatoire manifeste une influence sur l'action qu'exerce ultérieurement le camphre. C'est ainsi qu'une pression artérielle préalable, faible (60 à 100 mm. de mercure) facilite bien mieux la mise en

7. Cette dissemblance d'action est sans doute due au fait mis en évidence par HEFFTER, d'après DUESBERG, que le chloralose exerce un effet inhibiteur sur l'écorce cérébrale, sans narcotiser les centres de la moelle allongée.

évidence de l'augmentation de pression qu'une pression forte (150 mm. de mercure et au-dessus). On retrouve donc, encore ici, la notion qu'une déficience de l'organisme permet mieux de mettre en évidence l'action favorable du camphre. C'est ce qui découle, également, d'essais effectués sur des animaux à pression artérielle artificiellement abaissée, par MAKI (*Inaug. Diss.*, Strasbourg, 1884), par ALEXANDER-LEWIN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890, **27**, p. 226), qui ont utilisé des animaux traités préalablement par différents toxiques, et, plus près de nous, par BARANOV et SPERANSKAJA-STEPANOWA (*Zeits. f. d. ges. exp. Med.*, 1931, **78**, p. 484), qui ont réussi, par injections intraartérielles de camphre dissous dans l'éther puis mis en suspension dans l'eau salée, à obtenir une élévation de la pression sanguine sur des animaux à pression préalablement abaissée par le curare, l'histamine et d'autres substances. Enfin, B. KADYKOW et I. LEWIN (*Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935, **50**, p. 298) ont fait la même constatation.

Par contre P. REGNIERS et G. DE VLEESCHOUWER (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 426 et *Arch. intern. Pharmac. et Thér.*, 1935, **50**, p. 65), administrant, chez le chien chloralosané et morphinisé le soluté de « camphre de Hoechst », n'ont constaté, avec une dose de 6 milligr. par kilogramme, par voie intraveineuse, qu'une légère hypotension et avec une dose de 12 milligr. par kilogramme, par voie intramusculaire, aucune hausse de pression.

Quoi qu'il en soit, nous devons conclure de l'ensemble de ces expériences et, plus particulièrement, de celles de WIEDEMANN et de DUESBERG que sous l'influence des doses relativement fortes de camphre, les centres vaso-moteurs cérébraux sont stimulés et produisent, par vaso-constriction, une élévation de la pression artérielle.

b) D'autres auteurs, d'autre part, ont fait la même démonstration en ce qui concerne les centres vaso-moteurs de la région splanchnique. Cette notion, dont nous soulignerons plus loin les importantes conséquences, est due, particulièrement, à FRÖHLICH et MORITA (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1915, **78**, p. 277).

2° Production par le camphre, à doses moyennes et faibles, d'une vasodilatation.

a) Mais, comme nous l'avons dit plus haut, quelques auteurs, notamment WINTERBERG (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1903, **94**, p. 455) et, plus tard, STROSS (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1922, **95**, p. 304 ; 1928, **130**, p. 226 et p. 319) ⁽⁵⁾ ont discuté la production,

8. L'opinion de WIECHOWSKI et celle de STROSS selon lesquels le camphre est surtout un narcotique sera discutée plus tard.

sous l'influence du camphre d'une vaso-constriction. Le premier de ces auteurs, effectuant, avec des solutions camphrées, des perfusions d'organes tels que cuisse de grenouille, oreille de lapins, reins..., donna, des phénomènes constatés, une explication qui eut le mérite d'éclaircir la question, en faisant intervenir l'influence de la grandeur des doses. Il admit que le camphre, par action directe sur les parois vasculaires, produit une dilatation des vaisseaux qui intéresse plus les régions périphériques (régions jugulaire et fémorale), que les organes profonds. Cette vaso-dilatation serait dominée par la vaso-constriction d'origine centrale, si l'on met en expérience des doses fortes de camphre, ou si l'on injecte les doses faibles de telle sorte (par exemple, dans la carotide en direction du cerveau) que la substance médicamenteuse atteigne le système nerveux central, avant d'avoir exercé son action vaso-dilatatrice périphérique. Par contre, par administration habituelle des doses moyennes et faibles, c'est la vaso-dilatation qui aurait la prépondérance précédée, parfois, cependant, par une brève vaso-constriction. Ces essais ont trouvé une confirmation dans les travaux de O. EHRLMANN et W. E. ENGELHARDT (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, **131**, p. 200), [ces auteurs appliquent la méthode de GANTER (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, **110**, p. 317) ont constaté que les trois camphres stéréoisomères produisent une dilatation des vaisseaux, précédée, toutefois, par une brève contraction, préalable], et dans ceux de P. MARFORI et G. LEONE (*Rass. Terap. e Patol. clin.*, 1933, **5**, p. 205).

Conformément à cette notion de vaso-dilatation périphérique, rappelons qu'il est de connaissance courante que le camphre, appliqué sur la peau, produit par vaso-dilatation cutanée de la rubéfaction.

Notons, pourtant, que HEIMBERGER (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, **145**, p. 188) a constaté que l'huile camphrée et les homologues du camphre ne présentent pas sur l'endothélium des capillaires, d'action correspondant à une augmentation du tonus ou à une amélioration de la vitesse du courant sanguin. Si ces actions existent, elles ne peuvent être, remarque l'auteur, que des actions secondaires.

b) D'autres processus de vaso-dilatation dus au camphre ont une importance encore plus grande : on sait, en effet, que sous l'influence du camphre, à doses faibles, il se produit une dilatation, directe, des vaisseaux coronaires, avec, comme conséquence, une meilleure nutrition du cœur. Cette notion est due aux travaux de F. MEYER (*Arch. f. Physiol.*, 1912, p. 222) qui a mis en évidence le phénomène sur le cœur de chien, à FRÖHLICH et POLLAK (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1920, **86**, p. 104), qui l'ont démontré sur le cœur de rat isolé, par application de solutions à 1 p. 10.000 (camphre du Japon et camphre synthétique), à R. HEATHCOTE (*J. of Pharmacol.*

and exp. Ther., 1923, **21**, p. 177, cité d'après EHRLSMANN et ENGELHARDT), à ces derniers auteurs (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, **131**, p. 200) qui ont démontré le phénomène sur le cœur de chat isolé, pour des solutions à 1 p. 20.000 et à 1 p. 30.000, et, enfin, à S. P. SAWODSKOJ (d'après R. RICLER et C. J. ROTHBERGER dans le *Handb. d. Physiol.* de BETHE, 7, 11, p. 1012). Par contre, SELIGMANN (d'après GOTTLIEB, l. c.) n'aurait pas réussi à voir le phénomène sur le cœur de chat isolé ; et même R. KATAGI (*Okoyama-Igakkaï-Zasshi*, 1926, n° 438, p. 787, d'après EHRLSMANN et ENGELHARDT, l. c.) aurait constaté, par application de solutions à 1 p. 1.000, un rétrécissement des vaisseaux coronaires.

Par ailleurs, sous l'influence du camphre, à doses faibles, on constate une amélioration de la petite circulation par dilatation des vaisseaux pulmonaires (LIEBMANN, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912, **68**, p. 59).

3° Succession, ou résultante, des états de vaso-constriction et de vaso-dilatation.

Etant donné ces phénomènes opposés on pouvait se demander si, dans certains cas, on ne constatait pas d'interférence de ces actions. C'est bien ce qui paraît se produire. D'une part, il arrive que se succèdent, sous l'influence du camphre, des variations en sens inverse de la pression, d'autre part, il arrive qu'il se constitue, sous ces influences opposées, un état moyen, voisin de la pression normale. C'est ce qui explique les résultats contradictoires présentés par les auteurs, ou le peu de variation de la pression artérielle sous l'influence du médicament. Nous allons examiner successivement ces divers points.

a) Parmi les auteurs qui signalent la succession des variations en sens inverse de la tension artérielle, il faut citer, particulièrement, B. KADYKOW et I. LEWIN (*Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935 **50**, p. 298). Ces auteurs, par injection intraartérielle, ont utilisé tout d'abord une solution de camphre éthérée mise en suspension dans l'eau salée, puis une solution, filtrée, de camphre dans du sang défibriné. Ils mettaient en expérience des chats immobilisés par oblitération des vaisseaux de l'écorce cérébrale grâce à une injection carotidienne de poudre de lycopode. Ils sont ainsi arrivés aux conclusions suivantes : le camphre détermine d'abord un abaissement de la pression sanguine (phase négative), puis une élévation de la pression (phase positive). Cette succession persiste après destruction complète de la moelle, mais elle est plus marquée chez les animaux à moelle intacte. La section des vagues et le blocage des terminaisons de ces

nerfs dans le cœur par l'atropine ne suppriment pas les phénomènes. Les vaisseaux de la périphérie (peau et muscles) jouent un rôle important dans les modifications de la pression du camphre, les vaisseaux dilatés se contractent et les vaisseaux contractés se dilatent.

Plus tard, les mêmes auteurs (*Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935, **51**, p. 1) étudièrent l'action du camphre sur la pression en modifiant la température des animaux. Ils constatèrent les phénomènes suivants : le chauffage de l'organisme, avec ou sans altération de la thermorégulation, supprime, dans la plupart des cas, la phase négative, mais renforce la phase positive. Le refroidissement, au contraire, renforce la phase négative. Malgré tout l'intérêt des constatations faites par KADYKOV et LEWIN, il est difficile d'en tirer, du point de vue des doses, des conclusions nettes. En effet, les auteurs utilisant, après filtration, une solution dans le sérum sanguin, ne peuvent pas indiquer avec précision les concentrations utilisées.

D'autres auteurs signalèrent ces alternances de variations en sens inverse de la tension artérielle. Notons les travaux tout récents de B. V. CHRISTENSEN et H. J. LYNCH (*J. of amer. pharm. Assoc.*, 1937, **26**, p. 786) qui, sur chats anesthésiés à l'uréthane par injection intraveineuse de 5, 10 et 15 milligr. de camphre, droit ou synthétique, par kilogramme, constatèrent une chute nette, puis une remontée se maintenant, toutefois, au-dessous de la normale.

b) En raison de la concomitance, au moins pour les doses moyennes de camphre, des phénomènes de vaso-dilatation et des phénomènes de vaso-constriction, les considérations suivantes ont été développées par R. GOTTLIEB (*Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 1923, I, p. 1147) : Etant donné, d'une part que les centres vaso-constricteurs splanchniques sont excités par le camphre, d'autre part qu'il se produit, en même temps, sous l'influence de ce médicament, une vaso-dilatation périphérique, il doit se produire un refoulement du sang à partir des intestins vers la région périphérique. Cette modification de la répartition sanguine, sans, du reste, que la pression artérielle normale s'en trouve considérablement modifiée, est heureuse. Elle aboutit, en effet, finalement à une meilleure irrigation de la peau, du système nerveux et du cœur, avec décongestion des organes internes.

Rappelons, à ce propos, que BARANOW et SPERANSKAJA-STEPANOWA (*Zeits. f. d. ges. exp. Med.*, 1931, **78**, p. 484) ont, dans certains cas, après injection de camphre à des animaux à pression artérielle artificiellement abaissée, constaté, en même temps, une réduction de volume de la rate et du foie et une augmentation relative de la pression.

4° Y a-t-il, sous l'influence du camphre, amélioration du rendement du cœur par action directe sur cet organe ?

Ce problème, évidemment fondamental, a donné lieu à de longues discussions, qui n'ont pas encore pris fin.

WINTERBERG (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1903, **94**, p. 455), comme nous venons de le voir, admettait que, pour les doses fortes de camphre, apparaît une élévation de la pression sanguine.

SCHMIEDEBERG (*Grundriss der Pharmakologie*, 1913, 7 Aufl., p. 292), injectant, par voie intraveineuse, au chien normal ou au chien atropiné, des doses fortes (0 gr.,08 à 0 gr.,10) de camphre en suspension dans un soluté physiologique, confirma, aussi bien dans un cas que dans l'autre, les constatations faites par WINTERBERG. Il vit simplement, en plus (et peut-être ce phénomène supplémentaire était-il dû à l'état solide bien que finement divisé du camphre?), que l'élévation de la pression était précédée par une baisse très forte mais passagère.

Mais les avis des auteurs différaient surtout par l'interprétation qu'ils donnaient du phénomène d'augmentation de la tension artérielle qu'ils avaient tous deux constaté : pour WINTERBERG, rappelons-le, ce phénomène était dû à l'augmentation d'excitabilité des centres vaso-moteurs ; pour SCHMIEDEBERG, il était dû à une amélioration de la contractilité du cœur et, en particulier, à un accroissement du volume des pulsations. Cette différence d'interprétation a donné lieu de la part de différents expérimentateurs, dont LIEBMANN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912, **68**, p. 59) et GOTTLIEB (*Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, 1923, I, p. 1147), à une longue série de discussions et d'essais contradictoires avec mesure de la tension aortique. Ce dernier auteur était même arrivé à la conclusion que s'il était difficile de constater, sur cœur normal, une amélioration du rendement du cœur, la production d'un tel phénomène devait se produire, surtout sous l'influence des doses moyennes et faibles de camphre, si le cœur était préalablement lésé. Encore la nature de l'agent toxique devait-elle jouer un rôle dans l'apparition du phénomène.

Mais ce fut surtout DUESBERG (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **158**, p. 314) qui, par ses travaux permit de résoudre la controverse. Cet auteur mettait en expérience, après anesthésie à l'éther, soit le chien entier, soit des préparations cardio-pulmonaires, *in situ*.

Il enregistrait, dans ce dernier cas, non seulement la pression carotidienne, mais encore la pression dans les oreillettes, et le volume du cœur. Il arriva ainsi aux conclusions suivantes valables aussi bien lorsque le nerf vague était intact, que lorsqu'il était coupé.

Il constata, ce qui, à première vue, paraît contraire aux notions déjà acquises, que les changements produits par les doses fortes de camphre sont qualitativement de même ordre que ceux produits par les doses faibles. Les premières, selon lui, sont simplement plus prononcées. L'action commence à se faire sentir, sur chien entier, dès la dose de 0 gr.,002 par kilogramme, et sur la préparation cardio-pulmonaire dès la dose de 0 gr.,0002 à 0 gr.,0004. Dans tous les cas (cœur normal, cœur préalablement dilaté par la cocaïne ou le camphre lui-même, cœur préalablement contracté par la strophantine) le camphre produit une dilatation diastolique. Dans tous les cas, la variation de fréquence des pulsations s'adapte au changement de volume du muscle cardiaque :

Pour le cœur normal, on constate, avec les doses très faibles de camphre, un accroissement de la fréquence et aussi un accroissement de l'amplitude, donc une augmentation du rendement du cœur, du reste passagère ; par contre, avec les doses un peu plus élevées (0 gr.,001 par kilogramme, pour la préparation cardio-pulmonaire), la dilatation diastolique se faisant rapidement sentir, le cours du sang se trouve diminué.

Pour le cœur mis préalablement à l'état systolique (action de la strophantine), avec les doses faibles de camphre il y a retour à l'état normal avec accroissement du rendement. Par contre, si l'augmentation de volume est trop poussée, on constate, dans une deuxième phase, une réduction de la fréquence.

D'une façon générale, avec les doses fortes (25 à 50 milligr. par kilogramme), le cœur est rapidement élargi quel que soit son état antérieur, passe à l'état diastolique, la fréquence se trouve alors ralentie et le cours du sang diminue.

On voit donc, finalement, que ces constatations confirment et expliquent ce que nous savions des phénomènes produits sur cœur normal, et sur cœur soumis préalablement à l'action de la strophantine et des digitaliques, cas dans lequel l'action favorable du camphre est particulièrement nette.

Il faut, cependant, rappeler que, pour d'autres phénomènes, préalablement signalés, DUESBERG n'apporte pas de confirmation. C'est ainsi que l'action post-narcotique du camphre, trouvée sur les hématies et admise pour le cœur, à la suite d'autres auteurs, par W. LIPSCHITZ, P. MEYER et R. SALOMON (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, 148, p. 257) n'a pas été retrouvée. Il en est de même de l'influence favorable du camphre sur l'excitation automatique du cœur, et sur l'inhibition cardiaque produite par le chloral.

Quoi qu'il en soit de cet ensemble de recherches présentées par DUESBERG, on doit conclure, ce qui ne coïncide pas toujours avec les

travaux déjà examinés ou avec certaines utilisations thérapeutiques, que le rendement cardiaque n'est vraiment augmenté, pour les doses faibles et moyennes, que si le cœur est, au préalable, dans un état de contraction systolique.

Il paraît, d'autre part, intéressant de rapprocher des résultats de DUESBERG la constatation faite par H. HANDOVSKY (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **99**, p. 117) que les cœurs de grenouille, isolés et perfusés, selon la technique de STRAUB, avec une solution de camphre, montrent souvent un accroissement de perméabilité du muscle cardiaque, traduit à l'extérieur par un suintement ou même par la formation de gouttes. Ce phénomène qui cesse après lavage avec une solution de RINGER, cesse également par addition d'une simple quantité de calcium au liquide camphré. Il est normal de rapprocher de ces phénomènes d'augmentation de la perméabilité des tissus les phénomènes de dilatation du muscle cardiaque signalés par DUESBERG.

F. — ACTION DU CAMPHRE SUR LA RESPIRATION.

Dans ce domaine, nous ne rencontrerons pas les discussions qui se sont produites au sujet de l'action du camphre sur le cœur et sur la tension artérielle, et, dès les premiers essais, les auteurs se sont trouvés d'accord pour admettre une accélération du rythme respiratoire et un renforcement de son amplitude. Cependant, là aussi, les actions favorables du camphre sont bien plus faciles à mettre en évidence sur des animaux à respiration artificiellement inhibée que sur des animaux à respiration normale.

Les premières recherches sont dues à VAN DER HELM (*Inaug. Diss.*, Bonn, 1887) et à BINZ (*Zentralbl. f. inn. Med.*, 1888, p. 25). Un peu plus tard, ALEXANDER-LEWIN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890, **27**, p. 226) utilisant des lapins uréthanisés et mesurant l'amplitude respiratoire au spiromètre de DRESER, a pu montrer qu'après injection sous-cutanée d'huile camphrée se produisait un accroissement considérable de l'amplitude de chaque mouvement respiratoire (cette amplitude passant, par exemple, de 20-21 cm. à 27-28 cm.). Il a noté, en même temps, un petit ralentissement du rythme respiratoire largement compensé, du reste, par le rendement, beaucoup plus ample, de chaque mouvement.

WINTERBERG (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1903, **94**, p. 455), LIEBMANN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912, **68**, p. 59), GOTTLIEB (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1892, **30**, p. 21) ont constaté également l'action favorable du camphre sur la respiration.

LEO (*Deutsch. med. Woch.*, 1913, n° 13) et ISAAK (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1915, **153**, p. 79) ont utilisé des lapins dont le volume res-

piratoire était abaissé, de moitié environ, par une injection de morphine. A la suite d'une injection de camphre, par voie sous-cutanée, la respiration a pu être ramenée presque à la normale pour ce qui concerne tant le volume de l'air inspiré que le nombre des mouvements respiratoires. Mieux, toujours sur lapin morphiné, l'administration intraveineuse de 10 cm³ à 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de camphre, c'est-à-dire d'une dose de camphre bien plus faible que celle utilisée sous forme d'huile camphrée a donné un accroissement du volume respiratoire dépassant la valeur normale. Des injections de sang camphré ont été également faites avec succès. Dans tous les cas cette action favorable du camphre a pu être obtenue avec des doses inférieures à celles qui provoquent des spasmes.

Des constatations semblables, également sur lapins traités préalablement à la morphine, ont été faites par HANZLIK (1923, d'après T. SOLLMANN (*A Manual of Pharmacology*, 1932, p. 546), par BACHEM (*Med. Klin.*, 1915, n° 15, p. 425). Ce dernier auteur administrait, en injection intraveineuse, des solutions en liquide de RINGER des diverses sortes de camphre.

P. REGNIERS et G. DE VLEESCHOUWER (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 426 ; *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935, **50**, p. 65), par administration du soluté de « camphre de Hoechst » au chien chloralosé et morphinisé, tant par voie intraveineuse qu'intramusculaire, ont constaté, aux doses de 6 à 12 milligr. par kilogramme, une stimulation de la respiration marquée surtout par une profondeur plus grande de l'amplitude.

R. LARDÉ (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, p. 1009) a constaté sur chiens chloralosés une action du camphre assez marquée sur l'amplitude respiratoire, mais assez irrégulière sur la fréquence.

Pourtant, VOEGTLIN et WIGGERS (d'après T. SOLLMANN) ont discuté cette action favorable du camphre sur animaux morphinés, et Girolamo ORESTANO (*Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérapie*, 1929, **35**, p. 351), travaillant sur le chien, a mis en évidence l'action excitante du camphre sur la respiration, mais n'a pas constaté d'action de cette substance sur la respiration périodique produite par la cocaïne.

La plupart des auteurs considère cette action favorable du camphre sur le système respiratoire comme une manifestation de l'excitation générale du système nerveux central sous l'influence du médicament avec excitation particulière du centre respiratoire. Des expériences ont été faites, sur ce dernier point, par WIELAND (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1916, **79**, p. 109). Cet auteur, mettant en expérience des pigeons, a montré que, sous l'influence du camphre, la concentration du CO₂ nécessaire pour stimuler la respiration était nettement abaissée. Le centre respiratoire se montre donc, sous l'influence du

camphre, plus facilement excitable. Cette constatation coïncide avec celles faites par G. ORESTANO (*Arch. intern. Pharmacod. et Thér.*, 1929, **35**, p. 351). Rappelons, à l'appui de cette conception, que le camphre se comporte en antagoniste des poisons narcotiques (chloral) agissant sur le centre respiratoire.

Mais cette action favorable du camphre peut provenir encore d'une action directe de cette substance sur la vitesse d'oxydation des hématies. C'est ce qui résulte des travaux de W. LIPSCHITZ, P. MEYER et R. SALOMON (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **148**, p. 257).

Ces auteurs, partant de l'opinion soutenue par WIECHOWSKI, par STROSS (*Verhandl. d. pharmacol. Ges.*, 1921 ; *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1922, **95**, p. 304) et également par eux-mêmes (LIPSCHITZ et OSTERROTH (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1921, **89**, p. 44) selon laquelle le camphre, à concentrations suffisamment fortes, est un narcotique, ont étudié l'influence du camphre sur la vitesse d'oxydation des érythrocytes d'oie, par les techniques mises au point par WARBURG, MEYERHOF, ELLINGER... Nous aurons plus tard l'occasion d'étudier plus amplement ces travaux, bornons-nous à signaler ici que les auteurs ont constaté que suivant les doses, le camphre exerce, sur les hématies, des actions différentes : pour les doses faibles, encore actives, il se produit une stimulation de la respiration de 20 à 40 % environ, le maximum de stimulation étant observé avec une solution à 0 gr.,50 p. 1.000 de camphre, pour les concentrations plus fortes, il se produit une inhibition de la respiration d'autant plus forte que la concentration est elle-même plus grande. Toute respiration cesse, ou à peu près, pour une concentration de camphre de 1,25 %. De plus, et c'est sur ce point que les auteurs ont particulièrement insisté: si l'on élimine par lavage les concentrations efficaces du camphre (même les concentrations inhibitrices) une stimulation secondaire de la respiration des hématies est observée, stimulation, plus forte que la première, voisine de 40 %. Cet effet stimulant secondaire est très spécifique pour les substances du groupe du camphre. Les auteurs l'ont rapproché des améliorations secondaires du fonctionnement de l'appareil cardio-vasculaire qui ont été signalées, notamment par JUNKMANN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1924, **105**, p. 180) lorsque, après application de doses trop fortes de camphre, on éloigne, par lavage, cette substance de l'organisme. Ils admettent que cette stimulation des oxydations cellulaires est due à une augmentation de la combustion des hydrates de carbone.

G. — VUE D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS SUR LES ACTIONS
PHARMACODYNAMIQUES DU CAMPHRE.

Embrassons, maintenant, d'un seul regard, l'ensemble des travaux portant sur l'action cardio-vasculaire et respiratoire du camphre, travaux qui ne représentent, du reste, qu'une partie de ceux qui ont été effectués, car bien d'autres recherches, que nous examinerons plus tard, ont été effectuées, avec le camphre, dans d'autres domaines. Nous voyons, alors, comme nous le faisons pressentir, au début de cet article, que l'action favorable du camphre sur l'appareil cardio-vasculaire, si largement utilisée en clinique, peut, dès maintenant, s'expliquer par les résultats pharmacodynamiques obtenus au laboratoire, pourvu que certaines conditions soient observées :

Il faut, premièrement, disions-nous, mettre en jeu des doses qui ne soient pas trop fortes. Tout au long de notre exposé, cette nécessité s'est imposée. Par exemple, incontestable paralysant cardiaque à doses fortes, et même, pour certains animaux, à doses moyennes, le camphre ne peut être considéré comme excitant du cœur qu'à doses faibles, ou même très faibles (9).

Il faut, deuxièmement, se mettre, au laboratoire, dans les mêmes conditions qu'en clinique, et utiliser des organismes dont le système cardiaque ou respiratoire soit en état de déficience fonctionnelle.

Ce fait, ressort, avec évidence, des difficultés très grandes que tous les auteurs ont éprouvées en cherchant à démontrer l'action du camphre sur les cœurs normaux, et, par contre, de la relative facilité avec laquelle cette action a été mise en évidence lorsqu'il s'agissait de cœurs en fibrillations ou de cœurs préalablement intoxiqués par les poisons. Ceci correspond au phénomène assez souvent observé en pharmacologie, d'après lequel le fonctionnement des organes se laisse bien plus difficilement éloigner de son rythme normal (équilibre), qu'il ne s'y laisse ramener.

Nous disions, enfin, qu'il ne fallait pas ramener l'action du camphre à une simple action directe, sur le cœur et considérer uniquement les essais sur cœur isolé. En effet, que cette action, qui, après discussion, apparaît comme favorable, soit due à une excitation de la production ou de la transmission de l'influx nerveux autogène, qu'elle soit due à une action sur le muscle avec augmentation de la tonicité ou

9. Sans sortir du domaine de cet article, rappelons que nous avons déjà cité deux autres exemples de substances qui produiraient, sur le cœur, des actions inverses suivant leur utilisation à doses fortes (dépression) ou à doses faibles (excitation). Ce sont l'hydrate de chloral (A. CHOSOV. *Arch. int. Physiol.*, 1928, 30, p. 225) et le polassium (BORUTTAU. *Zeitschr. f. exp. Path.*, 1919, 20, p. 44, et BUSQUET et PACHON. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, 62, p. 785).

décontraction relative, elle ne peut pas nous fournir des données vraiment valables sur l'amélioration du rendement cardiaque. Cette dernière notion, la seule vraiment importante, ne peut en effet être déduite que d'expériences sur animaux entiers ou sur cœurs maintenus *in situ* avec considération des réactions générales : variations de la pression sanguine, irrigation des organes, du cœur en particulier, circulation pulmonaire... De ce point de vue, plus physiologique, nous avons vu que l'action du cœur se trouve très fortement facilitée par le camphre à doses faibles, d'abord par une meilleure nutrition (dilatation des vaisseaux coronaires), ensuite par une excitation des centres vaso-moteurs cérébraux et splanchniques, accompagnée d'une vaso-dilatation périphérique d'où résulte une meilleure répartition sanguine (afflux du sang vers la périphérie et décongestion des organes internes) ⁽¹⁰⁾ puis par amélioration de la petite circulation [dilatation des vaisseaux pulmonaires] ⁽¹¹⁾, et enfin par stimulation centrale de la respiration (le moindre appauvrissement en oxygène ayant pour conséquence une insuffisance du cœur).

Si l'on ajoute à ces actions favorables se faisant sentir plus ou moins indirectement sur le cœur, l'intervention d'autres phénomènes dépendent, comme les précédents, de l'action excitante du camphre sur le système nerveux (stimulation des fonctions psychomotrices du cerveau (STROSS : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1924, 104, p. 323) ; AJAZZI-MANCINI (*Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thér.*, 1925, 30, p. 385) ; abaissement du seuil d'excitation des nerfs (HANDOVSKY et ZACHARIAS : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, 100, p. 288) ; renforcement des réflexes du labyrinthe (JONKHOF : *Acta oto-laryng.* Stockholm, 1922, 4, p. 450) ; irritation des centres sudoripares (MARMÉ, 1878, d'après H. MEYER et R. GOTTLIEB : *Die experimen-*

10. Si nous reprenons, maintenant, en pouvant le comprendre, le point de vue de Fr. HENDRYCH (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1936, 182, p. 738), dont nous avons cité une phrase au début de cet article, nous pouvons dire que cet auteur qui nie toute action excitante directe du camphre sur le cœur, mais admet au contraire une action paralysante, et par conséquent regarde comme une faute professionnelle, médicale, l'application clinique du camphre dans le cas d'une « faiblesse cardiaque aiguë », admet, par contre, dans la plupart des cas de collapsus cardiaque une action bienfaisante de la médication camprée. En effet, fait-il remarquer, le collapsus ne représente que très rarement la conséquence d'une faiblesse primaire du cœur, mais est due, pour la plupart du temps, à l'arrêt de la circulation périphérique résultant de la paralysie du centre vaso-moteur. Or, le camphre, fait-il remarquer, est un excellent stimulant des centres vaso-moteurs.

11. C'est par ce mécanisme indirect que HEARD et BROOKS-PLANT (*Amer. J. Med. Sc., Philad. et New-York*, 1913, 145, p. 238), pour lesquels le camphre n'est pas un stimulant cardiaque, rappelons-le, expliquent l'action favorable du camphre sur le cœur. Ce mécanisme indirect a été également invoqué par LEO (*Münch. med. Woch.*, 1913, n° 43, p. 2398), pour expliquer l'action favorable du camphre sur le cœur dans la pneumonie.

telle *Pharmakologie*, 1913, p. 441), nous voyons à quel point l'action du camphre peut être complexe et combien il importe de la saisir dans son ensemble.

Ainsi se trouvent, selon nous, suffisamment justifiées par les essais de laboratoire les conceptions si amplement et si longuement étayées par les essais cliniques. Il n'en reste pas moins, comme nous le verrons plus tard, que beaucoup de points particuliers méritent d'être étudiés plus à fond.

(A suivre.)

JEAN RÉGNIER,
Maître de conférences
à la Faculté de Pharmacie de Paris.

SUZANNE LAMBIN,
Docteur ès sciences,
Assistant à la Faculté de Pharmacie.

REVUE DE BIOLOGIE VÉGÉTALE

La culture des tissus végétaux (1).

La culture aseptique des végétaux dans des milieux de composition chimique déterminée est depuis longtemps réalisée. Les physiologistes ont tenté vainement, pendant plusieurs années, d'étendre cette méthode à la culture d'organes isolés et même de tissus, c'est-à-dire de fragments ne comportant qu'un seul type de cellules. Il s'agissait d'obtenir la *survie* et la *multiplication* de ces cellules en éléments tous semblables, en dehors de l'organisme qui les a formés.

Les premiers essais effectués avec des cellules végétales, furent publiés par HABERLANDT en 1902 ; ils s'étaient révélés infructueux. Par contre, quelques années plus tard, à partir de 1907, les recherches de HARRISSON, BURROWS et CARREL entre autres, permirent d'obtenir *in vitro* le développement de tissus animaux venant de l'embryon de poulet par exemple. Les cellules animales ainsi cultivées se multiplient activement en donnant une nappe très mince d'un tissu qui forme une véritable colonie cellulaire, analogue aux colonies que l'on obtient avec les bactéries. Si l'on a soin de le repiquer de temps en temps sur milieu neuf, son développement peut être prolongé de manière quasi indéfinie.

1. Je remercie vivement M. R.-J. GAUTHERET, le très distingué spécialiste de la culture des tissus végétaux, qui a bien voulu revoir le manuscrit de cet article.

Il semble paradoxal que les tissus végétaux, dont la structure est apparemment plus simple et le mode de nutrition plus facilement accessible, aient été si difficiles à cultiver isolément. Diverses raisons permettent d'expliquer cette anomalie : d'abord la présence d'un cadre cellulosique rigide à perméabilité sélective, puis l'absence d'un « milieu intérieur », enfin la différenciation rapide des cellules végétales qui, perdant de bonne heure la forme embryonnaire, donnent des tissus différenciés qui ne se multiplient pas normalement. C'est pourquoi, en 1935, GAUTHERET [5] pouvait écrire : « La culture des tissus végétaux s'est révélée difficile et, malgré le grand nombre des travaux auxquels elle a donné lieu, on doit reconnaître que l'on n'a pas obtenu de résultats dans cette voie » (p. 14).

Ce n'est qu'à partir de cette date en effet, et plus précisément à partir de 1934, que les recherches de WHITE et de GAUTHERET firent entrer le problème dans une phase nouvelle dont le présent article va tenter de donner un aperçu.

LES TISSUS UTILISÉS.

La première difficulté qui se présente, lorsqu'on veut cultiver un tissu végétal, est le choix de l'organe ou du tissu à cultiver. On aurait pu croire qu'un fragment de végétal chlorophyllien, placé dans un milieu minéral convenable et soumis à l'éclairement, pouvait se multiplier indéfiniment. En réalité, les essais entrepris avec des tiges ou des méristèmes de tiges se sont révélés décevants. La croissance est réduite et, très rapidement, l'organe se différencie, produisant des racines, des bourgeons, des tiges, etc... Il ne s'agit plus de culture d'organe isolé, on réalise ainsi une véritable multiplication végétative. Or, le but que se propose l'expérimentateur est la réalisation d'une culture de tissu ou d'organe aussi simple que possible. Dans le cas des tissus, il cherche à obtenir le développement de cellules toutes identiques ; dans le cas d'un organe, il envisage la prolifération des divers tissus qui le constituent sans que se produise la différenciation inhérente à toute multiplication végétative. En effet, la culture des tissus visant à établir le mécanisme de la division cellulaire et de l'organisation tissulaire, il importe qu'elle soit réalisée avec des tissus ou des organes aussi simples que possible, permettant l'observation de cellules peu ou pas différenciées et de suivre leur évolution naturelle ou encore les variations produites par les agents physico-chimiques.

On a essayé de cultiver des organes ou des tissus très variés :

- a) Des embryons isolés. Leur culture reproduit une plante entière.
- b) des tissus différenciés divers (fragments de feuilles, cellules épi-

dermiques, cellules de parenchyme, cellules de coiffe, etc...). Ils peuvent survivre pendant un temps plus ou moins long *in vitro*, mais sont incapables de multiplication.

c) des tissus méristématiques. A part de rares exceptions, la possibilité de division est limitée, chez les végétaux supérieurs, à quelques tissus spécialisés appelés méristèmes. Au début, l'embryon est uniquement constitué par du tissu méristématique. Au cours de son développement, il se différencie très vite et les cellules qui restent capables de multiplication se localisent aux extrémités de la tige et de la racine, où elles constituent des *méristèmes primaires*. Chez les Phanérogames, il existe d'autres tissus méristématiques, par exemple le tissu cambial qui, situé à la limite du bois et du liber, provoque l'épaississement de la tige et de la racine chez certains végétaux. De tels tissus, provenant indirectement des méristèmes primaires, peuvent être qualifiés *méristèmes secondaires*.

Bien qu'on ait pu obtenir le développement *in vitro* de méristèmes de tiges, la culture des méristèmes radiculaires a été cependant plus particulièrement étudiée. Ce sont surtout les recherches de KOTTE, ROBBINS, J. BONNER et WHITE qui ont permis d'obtenir la croissance indéfinie de racines isolées (en particulier de tomate et de pois).

En réalité, tous les fragments végétaux qui peuvent être cultivés aboutissent soit à la multiplication végétative pure et simple, soit à la culture d'un organe renfermant plusieurs sortes de tissus. Les véritables cultures de tissus végétaux ont été réalisées à l'aide de méristèmes secondaires. Au cours de l'évolution d'un point végétatif, certaines parties demeurent méristématiques alors que d'autres, s'étant différenciées, cessent de proliférer. Ceci est dû au fait qu'« un point végétatif n'est pas un tissu homogène ; il présente une organisation évidente. Un méristème racinaire possède une structure liée à la présence des cellules initiales et doit être considéré comme un véritable complexe de tissus, dont la croissance est conditionnée par leur association » (GAUTHERET [6], p. 56). Cette polarité spéciale du développement constitue l'une des grandes difficultés de la culture. Les méristèmes secondaires possédant un très faible potentiel d'organisation sont, jusqu'à présent, les seuls qui aient pu donner de véritables cultures de tissus. C'est ainsi que GAUTHERET, NOBÉCOURT et GIOELLI ont utilisé le tissu cambial (de *Salix caprea*, de *Sambucus nigra*, d'*Ulmus campestris* et de tubercule de carotte) et que WHITE a employé le tissu calleux de *Nicotiana*. Ces tissus prolifèrent activement *in vitro* et conduisent à des néoformations homogènes, isotropes, dont la croissance semble pratiquement indéfinie.

Certains facteurs conditionnent la possibilité de culture pour un tissu donné. On doit tout d'abord s'adresser à un tissu jeune, car les

cellules différenciées sont incapables de multiplication, tout au moins avec les procédés actuels. En outre, il faut utiliser des fragments de volume pas trop restreint : il ne semble pas qu'une seule cellule, isolée d'un végétal supérieur, puisse proliférer, et même, les petits fragments végétaux ne se développent pas.

LES MILIEUX DE CULTURE.

Si l'on est parvenu plus rapidement à la culture des tissus animaux qu'à celle des tissus végétaux, ceci est dû, pour une bonne part, au fait que l'on peut obtenir à partir des premiers un liquide qui représente le milieu nutritif intérieur. Pour les seconds au contraire, les sucs obtenus par expression des tissus végétaux et en particulier les jus embryonnaires se montrent toxiques. Mais le problème est aujourd'hui renversé. Tandis que l'on n'a pas encore pu obtenir le développement illimité des tissus animaux sur un milieu de composition rigoureusement connue, la culture de certains tissus végétaux peut être réalisée sur des milieux entièrement synthétiques. C'est grâce aux recherches de WHITE et ROBBINS, puis de GAUTHERET, J. BONNER, NOBÉCOURT [10 bis], etc., que l'on connaît, dans une certaine mesure, les besoins nutritifs de la cellule végétale.

WHITE le premier, en 1934 [14], réussit à cultiver des racines de tomate dans un milieu aqueux renfermant divers sels minéraux, du saccharose et de l'extrait de levure. Peu à peu, la nature du milieu se précisa et l'on put substituer à l'extrait de levure des substances bien connues. Ainsi, WHITE prépara des liquides nutritifs entièrement synthétiques. Voici la dernière formule qu'il a proposée pour la culture des racines isolées de tomate [17] :

(NO ₃) ₂ Ca	0 gr., 400	SO ₄ Mn	0 gr., 0044
SO ₄ Mg	0 gr., 035	SO ₄ Zn	0 gr., 0015
NO ₃ K	0 gr., 020	BO ₃ H ₃	0 gr., 0016
ClK	0 gr., 065	Glycine	0 gr., 003
PO ₄ H ₂ K	0 gr., 0123	Vitamine B ₁	0 gr., 0005
IK	0 gr., 00075	Saccharose	20 gr.
(SO ₄) ₂ Fe ₂	0 gr., 0025	Eau distillée	1.000 gr.

Si les racines de tomate peuvent croître indéfiniment dans un tel milieu, il n'est pas certain que toutes les racines, tous les tissus, puissent s'en contenter. Par exemple, les racines de *Trifolium pratense* s'y développent mal, alors qu'elles poussent bien en présence d'extrait de levure.

Pour les cultures de tissu cambial de tubercule de carotte, GAUTHERET utilise un milieu différent, dont la formule renferme des sels minéraux, du glucose, de la vitamine B₁, de la cystéine et de l'acide indol-3-acétique.

TECHNIQUE OPÉRATOIRE.

Nous n'avons pas l'intention de donner ici les techniques détaillées de la culture des tissus végétaux. Ce serait d'ailleurs à peu près impossible, car le plus souvent, les méthodes ont été très succinctement décrites par leurs auteurs.

Au cours de toutes les manipulations il faut, bien entendu, respecter scrupuleusement les règles de l'asepsie.

Les graines, stérilisés au sublimé ou à l'hypochlorite de calcium, puis mises à germer sur du papier filtre humide dans des boîtes de PÉTRI stériles, permettent d'obtenir des racines privées de micro-organismes.

Le prélèvement du tissu cambial est plus délicat. GAUTHERET a minutieusement décrit dans sa thèse ([5], p. 205 et suivantes) la façon d'opérer pour le cambium d'arbres. On désinfecte l'écorce à l'aide d'alcool fort puis, avec un scalpel stérile, on enlève sous forme de menus copeaux toute la partie extérieure du cambium (la région cambiale se distingue parce qu'elle est généralement molle et blanche). Quatre incisions rectangulaires permettent alors d'isoler un morceau de tissu que l'on soulève puis arrache au moyen d'une paire de pinces. Le fragment de cambium ainsi isolé est constitué par plusieurs assises de cellules méristématiques (la région cambiale n'est pas constituée par une seule « assise libéro-ligneuse » mais par une couche de cellules d'autant plus épaisse que l'arbre est plus âgé ; c'est pourquoi il est utile de faire le prélèvement sur des troncs assez volumineux). Ce fragment renferme généralement un peu de tissu libérien sur sa face externe, mais cela ne gêne en rien la culture.

On transporte l'organe ou le tissu ainsi prélevé dans un milieu approprié préalablement stérilisé.

Les racines isolées se développent au mieux en boîte de PÉTRI, soit en milieu liquide, soit en milieu solide, sous une couche gélosée épaisse de 1 à 1 cm., 5. De temps en temps, on en repique des fragments sur milieu neuf, lorsque leur longueur est suffisante. La croissance des racines *in vitro* est assez rapide. Sa mesure permet de déterminer l'activité de substances diverses que l'on ajoute à la solution nutritive. Par exemple, des racines de tomate croissent de 40 mm. par semaine en présence des vitamines B₁ et B₆. Si on ajoute de l'acide nicotinique, cette croissance est augmentée et passe à 60 mm. par semaine (J. BONNER et DEVIRIAN [3]).

Le tissu cambial doit être cultivé en surface. Le petit bloc de cambium isolé (ses dimensions, variables, sont de l'ordre de 5 mm. à 20 mm. de long ou de large sur 0 mm., 5 à 2 mm. d'épaisseur) est fiché dans la gélose nutritive contenue le plus souvent dans un tube

large bouché au coton. Puis, la culture est abandonnée à la lumière diffuse. Au départ, elle pèse quelques milligrammes ; au bout de quelques semaines, son poids peut atteindre plusieurs grammes. Cette augmentation, que l'on peut mesurer au moyen de la balance, permet de suivre la croissance. Pour cela, le tissu prélevé est placé dans un tube taré contenant le milieu nutritif. Une nouvelle pesée donne le poids du prélèvement. Au bout d'un temps donné, généralement au moment du repiquage suivant, on détermine le poids du tube contenant la culture puis, après avoir retiré cette dernière, on pèse à nouveau le tube ; la différence entre ces deux pesées représente le poids du tissu cultivé. Cette méthode a permis à GAUTHERET [8] de constater que l'aneurine, l'acide indol-3-acétique et la cystéine favorisaient la croissance du tubercule de carotte.

La durée de ces cultures est pratiquement illimitée. Par exemple, GAUTHERET cultive depuis trois ans des fragments provenant du même tissu cambial et le poids de ces fragments peut atteindre plusieurs grammes.

Les racines cultivées *in vitro* ont une apparence tout à fait normale, leur structure demeure inchangée même après plusieurs années de repiquages successifs.

Le tissu cambial prolifère dans toutes les directions, donnant des « néoformations dépourvues d'organisation anatomique précise » (GAUTHERET [7]). Certaines modifications apparaissent au cours de cette culture. Par exemple le tissu cambial de carotte produit de la chlorophylle, mais par contre, peu à peu, ne donne plus de carotène. Inversement, une culture de cambium d'*Alnus glutinosa* ne verdit pas à la lumière alors que, si l'on soulève l'écorce du jeune aulne, le tissu sous-jacent produit de la chlorophylle. Mais ces variations de caractère des tissus au cours de leur culture sont lentes et demeurent relativement faibles. Elles n'interdisent donc pas les comparaisons avec les tissus normaux.

LES RÉSULTATS.

La culture des tissus végétaux est utilisée dans un certain nombre de laboratoires en France, aux Etats-Unis, en Allemagne et en Italie. Quoique très récente, cette méthode a déjà permis d'étudier et de résoudre certains problèmes de physiologie. Examinons les principaux.

1° LES ORGANES ISOLÉS. — a) *Nutrition des tissus et organes.* — Le premier milieu dans lequel WHITE a réussi à cultiver des racines de tomate contenait, en dehors des sels minéraux et du sucre, un mélange complexe, de composition inconnue : de l'extrait de levure. C'est à la perfection de ce milieu que s'appliquèrent WHITE, J. BONNER, ROBBINS et leurs collaborateurs.

La composition saline, la nature du sucre furent modifiées, mais il restait la partie la plus délicate du problème : remplacer l'extrait de levure par des substances chimiquement bien définies. ROBBINS et BARTLEY [41] et [42] montrèrent que la vitamine B₁ a une action analogue (mais non identique) à celle de l'extrait de levure sur les racines de tomate. Il n'est d'ailleurs pas indispensable d'employer la vitamine B₁ en nature et la portion thiazolique de sa molécule serait susceptible de jouer le même rôle (J. BONNER [2], ROBBINS et BARTLEY-SCHMIDT [42]). Mais pour obtenir un développement optimum, rien ne valait l'extrait de levure. C'est pourquoi, analysant le problème de plus près, les chercheurs furent amenés à ajouter à la vitamine B₁ divers amino-acides, entre autres la glycine (WHITE [45] et [47]), de l'acide nicotinique (J. BONNER et DEVIRIAN [3], ADDICOTT et DEVIRIAN [4]), de la vitamine B₆ (ROBBINS et SCHMIDT [43]). Le problème n'est d'ailleurs résolu que pour la racine de tomate. Il n'est pas certain que toutes les substances contenues dans les milieux de WHITE et de GAUTHERET soient indispensables. On peut simplement dire que ces milieux suffisent pour l'instant à la culture indéfinie des racines de tomate ou de tissu cambial de carotte, mais on ne peut généraliser. Les besoins nutritifs varient en effet avec les différents végétaux, à tel point, par exemple, qu'il a été jusqu'à présent impossible de cultiver des organes ou tissus de Monocotylédones pendant une longue durée (WHITE [46]). Et même, il existe des variations individuelles très sensibles dans l'aptitude à cultiver des méristèmes radiculaires apparemment très semblables pourtant. Tel méristème s'accroît et se multiplie activement, alors qu'un autre végète mal. La culture des méristèmes secondaires (tissu cambial) est moins sujette à ces variations, car on peut toujours partir d'une souche commune que l'on fragmente pour obtenir des cultures à « possibilités de réaction » aussi voisines que possible.

b) *Ascension de la sève*. — Depuis longtemps, les botanistes cherchent à expliquer la cause de la montée de la sève brute dans les tissus végétaux. L'évaporation de l'eau lors de la transpiration des feuilles, créant une concentration des sucs, donc une élévation de leur pression osmotique, semblait une raison essentielle. On invoquait une deuxième raison un peu mystérieuse : la pression radiculaire, dirigée de bas en haut, dont l'existence même n'était pas très nettement établie. Les recherches de WHITE [46] ont montré que c'est bien là une réalité. En effet, si l'on relie à un manomètre des racines isolées de tomate croissant activement, on peut mettre en évidence que « par leur partie proximale, elles sécrètent un liquide à une pression capable d'élever une colonne d'eau à 70 mètres de hauteur ».

c) *Virus*. — WHITE [46] a pu, grâce à la méthode des racines

isolées, étudier le comportement de certains virus chez les plantes et aussi leur distribution dans les tissus radicaux.

d) *Substances de croissance*. — On a pu vérifier sur les racines isolées l'effet de diverses substances de croissance. En particulier, les très faibles doses d'acide indol-3-acétique ($0,005 \gamma$ par litre) stimulent leur croissance, mais des doses plus fortes l'inhibent (GEIGER-HUBER et BURLET [10]).

Dans ses recherches sur les racines isolées de lupin, DUHAMET [4] a montré que l'acide indol-3-acétique accélère la croissance pour des concentrations moléculaires comprises entre 10^{-14} et $10^{-7,5}$ (avec maximum d'action excitante pour 10^{-11}). Les concentrations supérieures à $10^{-7,5}$ sont inhibitrices, tandis que les concentrations inférieures à 10^{-14} sont sans action.

2° LA CULTURE DES TISSUS. — a) *Nutrition*. — La culture des tissus proprement dits a, elle aussi, permis quelques observations intéressantes. C'est ainsi que GAUTHERET [7] a montré la sensibilité considérable des tissus du tubercule de carotte à l'acide indol-3-acétique : « une concentration de 1/100 de milligr. par litre favorise la croissance, mais une dose trop forte, de l'ordre du milligramme par litre détermine des désordres analogues à ceux que produisent certains agents cancérigènes ».

b) *Polarité*. — Un phénomène remarquable et encore inexpliqué est la polarité que l'on constate chez les végétaux : les organes, les tissus, les méristèmes, évoluent toujours dans la même direction. On a bien essayé, dans certains cas, de faire jouer aux auxines un grand rôle dans cette orientation du développement, mais il ne s'agit là que d'hypothèses. La culture des tissus a déjà donné quelques explications reposant sur des bases plus solides. C'est ainsi que GAUTHERET a pu montrer que le tissu cambial possède une polarité très faible (Orme) ou même nulle (*Salix caprea*). Il est probable que l'application d'auxines à ces cultures pourra nous éclairer sur le mécanisme physico-chimique de cette polarité.

A ce sujet, par des expériences récentes, GAUTHERET [9] a montré que si l'apparition des racines sur des fragments de tubercule de carotte cultivés sur gélose nutritive est nettement polarisée, ce phénomène est dû au transport polarisé de l'auxine dans les tissus. En effet, dans le tissu de carotte, il a pu établir que l'acide indol-3-acétique se déplace dans le sens feuille-racine. Ainsi, la substance de croissance s'accumulant à la surface de section apicale (soit la partie qui dans le tubercule était la plus voisine de la racine), favorise en ce point l'apparition des racines. Le transport polarisé de l'auxine n'étant affecté ni par la force centrifuge ni par la pesanteur, les racines nais-

sent de préférence sur cette surface de section apicale, quel que soit le sens dans lequel on dispose le fragment de tubercule.

c) *Différenciation cellulaire*. — On a pu encore, par ce moyen, aborder l'étude de la différenciation cellulaire et, chose intéressante, par le côté physiologique de la question. GAUTHERET a constaté un certain antagonisme entre la croissance et la différenciation. Par exemple, lors de la multiplication rapide *in vitro* de certains tissus normalement tannifères ou amylières, les nouvelles cellules ne contiennent plus d'amidon ou de tanin. Dans une culture de tissu cambial de *Salix caprea*, certaines cellules peuvent se lignifier, d'autres peuvent donner une assise génératrice au sein d'un parenchyme isotrope.

d) *Dédifférenciation*. — La culture des tissus a permis encore d'étudier la dédifférenciation cellulaire, c'est-à-dire le « retour à l'état méristématique des cellules les plus évoluées ». GAUTHERET ([6] p. 40) a montré que des cultures de tissu cambial de *Populus nigra*, de *Sambucus nigra* et d'*Ulmus campestris* donnent un massif méristématique au sein du parenchyme. « Il se forme ainsi un petit bourgeon qui se développe en une tige feuillée ; les éléments dédifférenciés donnent alors toutes sortes de cellules (épidermes, cellules stomatiques, parenchymes chlorophylliens, vaisseaux, tubes criblés, etc...), il y a donc là une véritable dédifférenciation ».

AVENIR DE LA MÉTHODE.

La culture des tissus a déjà partiellement résolu certains problèmes, mais il est peut-être plus intéressant encore d'envisager quelques-unes de ses possibilités d'avenir.

a) *Etude des échanges*. — C'est d'abord l'étude des échanges qui est facilitée par cette méthode : échanges liquides (variation de la perméabilité), échanges nutritifs, échanges gazeux (mesure de la respiration, de l'assimilation). A ce dernier point de vue, les cultures de tissus végétaux présentent sur les végétaux normaux et sur les cultures de tissus animaux l'avantage d'être formées de parenchymes lâches, fortement lacunaires, dans lesquels les échanges gazeux se font aisément.

b) *Etude de l'action des agents externes*. — On pourra, par exemple, observer les changements apportés par des radiations de longueur d'onde et d'intensité différentes, par des températures et des taux d'humidité variés.

En modifiant la nature du milieu nutritif, en lui incorporant certaines substances chimiques, on pourra suivre les transformations qu'elles subissent dans les cellules (amylogénèse, génèse des alcaloïdes, etc.). Le rôle des enzymes sera plus facile à saisir, par exemple

en utilisant des méthodes analogues à celles qui ont été employées pour étudier le métabolisme des glucides dans la levure ou la purée de tissu musculaire.

Le chapitre des « hormones végétales » doit bénéficier d'une étude systématique des diverses substances de croissance ou organo-génétiques connues ou pressenties (auxines, calines, etc.) à l'aide des cultures de tissus. On pourra expérimenter aussi avec divers composés chimiques ayant sur les végétaux des actions variées (action auxogène : hétéroauxine et toutes les innombrables substances synthétiques à effet analogue ; action caryotoxique ou carcinogénétique : colchicine). Ceci permettra peut-être d'en déterminer le mécanisme d'action et aussi d'en suivre l'action cyto- et histologique bien plus aisément que par les anciennes méthodes. Tout un chapitre nouveau de phytopharmacodynamie peut ainsi se développer grâce à ce mode d'expérimentation.

c) *Cytologie et histologie*. — Les recherches cytologiques bénéficieront certes de la méthode, mais aussi toute l'histologie. Il sera peut-être possible de suivre *in vitro* et pas à pas, le mécanisme de l'organogénèse.

d) *Enfin la phytopathologie* elle aussi emploiera cette méthode avec fruit. Nous avons déjà vu que WHITE en faisait l'application à l'étude des maladies à virus. Il semble que l'on pourra de même étudier l'infection des végétaux par les microorganismes (parasitisme, symbiose, tubérisation) et préciser les conditions de l'immunité.

La culture des tissus végétaux est une méthode encore très jeune, puisque ses premiers résultats remontent à cinq ans. Bien qu'utilisée dans un nombre restreint de laboratoires, elle est déjà riche d'enseignements ; elle est encore plus riche d'avenir. On a reproché quelquefois à cette technique de culture *in vitro* d'être artificielle, de donner des tissus qu'il est difficile de comparer aux tissus normaux, d'opérer dans des conditions « métaphysiologiques ». Assurément cette objection a sa valeur, surtout si l'on considère les tissus animaux. Composées d'un nombre de cellules restreint, poussant sur une faible épaisseur, ces dernières cultures sont incapables de développer toutes les potentialités de différenciation de leurs cellules. Il n'en est pas de même pour les tissus végétaux. Les racines cultivées *in vitro* possèdent, nous l'avons vu, une structure tout à fait normale. Elles gardent en outre leurs propriétés physiologiques essentielles (amylogénèse, formation d'asparagine, etc...). Avec les vraies cultures de tissus végétaux (cultures de tissu cambial par exemple), la ressemblance est moins frappante. On ne peut dire que ces cultures donnent des tissus vraiment normaux. « Normalement, les cellules provenant du tissu cambial se transforment en éléments variés, cellules parenchyma-

teuses, fibres, vaisseaux, tubes criblés, etc... Dans les cultures de cambium, la différenciation est loin d'être aussi compliquée ; on n'observe que des cellules ligneuses, lesquelles demeurent vivantes et conservent des dimensions réduites. On peut aussi rencontrer des cellules à tanin (*Salix*) et plus rarement des cellules à oxalate de calcium que l'on trouve également dans les tissus normaux » (GAUTHERET [6], p. 61).

Pour les cultures de tissu de cambium de tubercule, leur structure se modifie au cours de la culture, mais ces modifications apparaissent peu à peu et demeurent faibles. On peut dire que la culture ne bouleverse pas la vie de la cellule végétale mais qu'elle apporte seulement des troubles « d'ordre quantitatif » dans ses propriétés. Il n'est pas douteux, en effet, que la vie d'un tissu n'est pas la même lorsqu'il est enclavé dans un organisme complexe, intriqué de toutes manières au milieu d'autres tissus. Un être vivant n'est pas un assemblage de tissus indépendants agissant chacun pour leur propre compte.

Quoi qu'il en soit, l'étude des tissus cultivés est pleine d'intérêt pour « la physiologie cellulaire que l'on aborde généralement par l'étude des organismes inférieurs unicellulaires : les cellules d'un tissu isolé sont, en effet, plus comparables aux cellules du même tissu considéré dans son cadre naturel que ne sont, vis-à-vis de celui-ci, les cellules d'un organisme inférieur » (GAUTHERET [6], p. 60).

Maurice LACHAUX,

Pharmacien des hôpitaux.

(Laboratoire de Botanique de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ADDICOTT (F. T.) et DEVIRIAN (P. S.). A second growth factor for excised pea roots : nicotinic acid. *Amer. Journ. Bot.*, 1939, **26**, p. 667-671.
- [2] BONNER (J.). Thiamin (vitamin B₁) and the growth of roots : the relation of chemical structure to physiological activity. *Amer. Journ. Bot.*, 1938, **25**, p. 543-549.
- [3] BONNER (J.) et DEVIRIAN (P. S.). Growth factor requirements of four species of isolated roots. *Amer. Journ. Bot.*, 1939, **26**, p. 661-665.
- [4] DUHAMET (L.). Recherches sur l'action de l'hétéro-auxine et de la colchicine sur la croissance des racines isolées de *Lupinus albus*. Mémoire Fac. Sc. Univ. Paris (dipl. études sup. Sciences naturelles). Paris, 1941.
- [5] GAUTHERET (R. J.). Recherches sur la culture des tissus végétaux. Thèse Doct. Sciences, Paris, LE FRANÇOIS, édit., 1935.
- [6] GAUTHERET (R. J.). La culture des tissus végétaux. Son état actuel, comparaison avec la culture des tissus animaux. Monographie HERMANN. Paris, 1937.
- [7] GAUTHERET (R. J.). La culture des tissus végétaux. Son état actuel et son avenir. *Chronica botanica*, 1939, **5**, p. 414-415.
- [8] GAUTHERET (R.). Recherches sur l'action de diverses substances sur la crois-

- sance des cultures de tissus de carotte. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **210**, p. 186-188.
- [9] GAUTHERET (R.). Recherches expérimentales sur la polarité des tissus du tubercule de carotte. *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **211**, p. 15-18.
- [10] GEIGER-HUBER (M.) et BURLET (E.). Ueber den hormonalen Einfluss der β -Indolyllessigsäure auf das Wachstum isolierter Wurzeln in keimfreier Organkultur. *Jahrb. wiss. Bot.*, 1936, **84**, p. 233-253.
- [10 bis] NOBÉCOURT (P.). Nouvelles recherches sur la culture des tissus végétaux. *Bull. Soc. bot. de France*, 1940, **87**, p. 117-120.
- [11] ROBBINS (W. J.) et BARTLEY (M. A.). Vitamin B₁ and the growth of excised Tomato roots. *Science*, 1937, **85**, p. 246.
- [12] ROBBINS (W. J.) et BARTLEY-SCHMIDT (M.). Growth of excised roots of tomato. *Bot. Gaz.*, 1938, **99**, p. 671-728.
- [13] ROBBINS (W. J.) et SCHMIDT (M. B.). Further experiments on excised tomato roots. *Amer. Journ. Bot.*, 1939, **26**, p. 149-159.
- [14] WHITE (P. R.). Potentially unlimited growth of excised tomato root tips in a liquid medium. *Plant Physiol.*, 1934, **9**, p. 585-600.
- [15] WHITE (P. R.). Accessory salts in the nutrition of excised root tips. *Plant Physiol.*, 1938, **13**, p. 486-487.
- [16] WHITE (P. R.). Recent contribution from excised plant tissue and organ culture studies to the science of plant physiology. *Chronica botanica*, 1939, **5**, p. 166-167.
- [17] WHITE (P. R.). Glycine in the nutrition of excised tomato roots. *Plant Physiol.*, 1939, **14**, p. 527-538.

REVUE DE CHIMIE ORGANIQUE

Les arsines (¹)

(Suite et fin).

ARSINES TERTIAIRES

Les arsines tertiaires répondent à la formule générale :



Elles peuvent s'obtenir en général :

- a) Par alcoylation de dérivés moins substitués.
- b) Par attaque thermique :

1° Des sels d'arsonium quaternaires ;

2° De nombreux dérivés moins substitués.

- c) Par réduction des oxydes d'arsines tertiaires.

On peut dès lors employer les procédés suivants :

A. *Alcoylation*.

1. Voir *Bull. Sc. pharmacol.*, janvier-février 1941, **48**, p. 29 ; mars-avril 1941, **48**, p. 88.

1° A partir de l'arséniure de sodium [98] :



2° A partir du chlorure d'arsenic :

a) Sur les alcoylhalogènes en présence de sodium [99] :



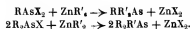
b) Sur les organo-zinciques symétriques [400, 401] :



c) Sur les organo-magnésiens [402, 403, 404] :



3° Par action d'un zinc dialcoylé sur une arsine primaire ou secondaire :



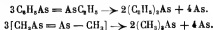
4° Par action d'un alcoylhalogène sur une arsine secondaire :



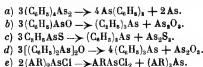
B. *Décomposition thermique* :

a) Des arsines primaires et secondaires ;

b) Des arsénoïques :



c) Des cacodyles, des sulfures d'arsines primaires, oxydes et chlorures d'arsines secondaires suivant les équations :

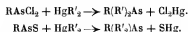


d) De sels d'arsonium quaternaires.

Les arsines aromatiques peuvent en outre être préparées :

1° Par réduction des oxydes d'arsines tertiaires par l'acide phosphoreux ;

2° Par action des dérivés arylés du mercure sur les chlorures et sulfures d'arsines :



3° Par les organo-magnésiens sur l'anhydride arsénieux à chaud [405, 406, 407].

Les arsines mixtes peuvent être préparées :

1° Par un dihalogénure d'arsine primaire sur un organo-zincique ou un organo-magnésien [408, 409] :



2° Par un halogénure d'arsine secondaire sur un organo-zincique ou un organo-magnésien [410, 411].

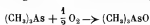
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES. — Les arsines tertiaires ne sont plus sensiblement basiques. L'arsenic fixe facilement différents métalloïdes (oxygène, halogènes, etc...) et différents groupements organiques.

Dérivés oxygénés.

Oxydes d'arsines tertiaires (vulg.), [arsinones] (GRIGNARD), trialcoyl (aryl) hydroxyarsines.

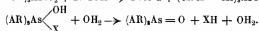
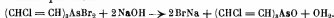
L'oxygène et les oxydants donnent les oxydes d'arsines tertiaires qui peuvent être obtenus :

1° Par oxydation ménagée de l'arsine correspondante [412, 413] :

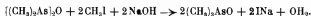


2° Par hydrolyse des dérivés dihalogénés et des dérivés oxyhalogénés d'arsines tertiaires.

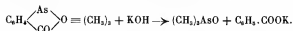
C'est ainsi que l'on a :



3° Par la méthode de MEYER, par action d'un alcoylhalogène sur l'oxyde d'arsine secondaire en milieu alcalin :



4° Par dégradation de certaines bétaines :



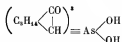
Ce sont des produits basiques, solubles en général dans les solvants organiques.

Les hydrates correspondants ont été dénommés par GRIGNARD *acides arsineux*. Ils répondent à la formule



et correspondent à la forme hydrate d'oxyde de trialcoyl (aryl) arsines ou, d'après la nomenclature de GRIGNARD, à un hydrate d'arsénone. Les acides arsineux sont extrêmement instables en donnant immédiatement l'oxyde d'arsine ou arsinone correspondant.

Cependant l'acide tricamphénylarsineux a été isolé ; il répond à la formule :



Il a été obtenu en traitant le camphre sous forme de dérivé sodique par le trichlorure d'arsenic, le camphre étant maintenu en suspension dans le toluène [414].

On connaît de même l'hydrate d'oxyde de triphénylarsine :



Ils peuvent être obtenus, en faisant agir l'eau et l'ammoniaque sur les dérivés d'addition des arsines tertiaires avec le chlorure de soufre.

Ces produits se déshydratent facilement en donnant l'oxyde d'arsine correspondant ou arsinone ; ils jouissent des mêmes propriétés chimiques générales que ces derniers corps.

Dérivés halogénés.

b) Les dérivés halogénés répondent à la formule :



NOMENCLATURE : Trialcoyl (aryl) dihalogénoarsine, halogénure de trialcoyl (aryl) halogénarsonium, dihalogénure de trialcoyl (aryl) arsine.

Ces derniers sont obtenus en général :

1° Par action directe de l'halogène sur l'arsine :

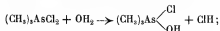


2° Par action d'un acide halogéné sur l'oxyde ou le sulfure d'arsine tertiaire :

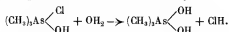


3° Par action des organo-magnésiens sur les trihalogénures d'arsenic.

Enfin, il existe des perhalogénures : le perbromure de triméthylarsine s'obtient, en milieu étheré, par action du brome sur l'arsine. L'hydrolyse ménagée conduit à l'oxyhalogénure :



par hydrolyse plus poussée, on aboutit à l'oxyde :



Avec le chlorure et l'oxyde mercurique, ils donnent un précipité.

Par coupure thermique, il y a formation d'un halogénure d'arsine secondaire :



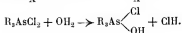
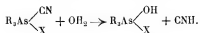
ce qui justifie la représentation par le type arsonium.



Certains de ces dérivés avec la chloramine T fournissent des arsinimines.

Hydroxyhalogénures.

Répondant à la formule, $\text{R}_3\text{As} \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{X} \end{smallmatrix}$, ces corps sont obtenus par hydrolyse ménagée d'un dérivé dihalogéné ou cyanohalogéné d'une arsine tertiaire :



Dérivés sulfurés.

Les dérivés sulfurés de formule R_3AsS peuvent être obtenus :

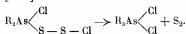
1° Par fixation directe du soufre sur l'arsine.

C'est un procédé général [415].

2° Par action de l'hydrogène sulfuré sur l'oxyde [416].

3° Par action du sulfure d'ammonium sur un dichlorure d'arsine tertiaire.

4° Par décomposition thermique des composés d'addition avec le chlorure de soufre [417].



5° Par chauffage d'un disulfure d'arsine primaire (voir *arsines primaires*).

6° Par action du cacodyle sur le sulfure d'éthyle, on obtient le sulfure de triméthylarsine.

Dérivés cyanés.

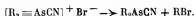
La nomenclature est analogue à celle des dérivés halogénés, mais dans un cyanohalogénure, l'halogène (et non CN) joue le rôle d'ion électronégatif.



ce seront donc des halogénures de trialkylcyanarsonium.

Ces corps peuvent être obtenus par addition d'halogénure de cyanogène sur l'arsine.

Par coupure thermique, ils donnent des cyanures d'arsines secondaires, ce qui justifie le schéma « arsonium » :



Ils sont facilement hydrolysés en dérivés hydroxyhalogénés correspondants.

Dérivés sélénisés.

Il existe des dérivés sélénisés dont nous citerons ici simplement l'existence.

Formes dérivées.

Certaines formes [144] peuvent être considérées comme dérivant des arsines tertiaires, telles que :



ou sels d'hexaalcoyldiarsonium. Jusqu'à présent, on ne connaît que les dérivés dans lesquels les groupements alcoylés sont identiques [145].

SELS D'ARSONIUM QUATERNAIRES

Les sels d'arsonium répondent à la formule :



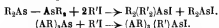
X étant un radical acide.

Les nomenclatures des sels d'arsonium et d'ammonium quaternaires sont identiques.

Les sels d'arsonium peuvent s'obtenir :

1° Par alcoylation de l'arsenic ou de certains arséniures métalliques (zinc, mercure) sous l'action des alcoyl-halogénures [118].

2° Par alcoylation des arsines primaires, secondaires, tertiaires et des cacodyles [119 à 122] :

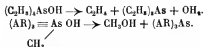


Les halogénures d'arsonium quaternaires sont assez analogues aux halogénures alcalins. Les bases arsonium se préparent par action de l'oxyde d'argent humide sur l'halogénure. Ce sont des bases fortes, semblables à la soude ou à la potasse ; elles sont hygroscopiques et absorbent l'anhydride carbonique. Les chlorures donnent des sels doubles avec les chlorures de platine, d'or, de mercure. Les iodures donnent des periodures par addition d'iode et fournissent des iodures doubles avec certains sels métalliques. C'est ainsi que l'iodure de diméthyléthylphénylarsonium donne de tels composés avec les

iodures de mercure et de plomb. DYKE, DAVIES et JONES [123] ont préparé de nombreux sels doubles de ce type.

Par double décomposition avec un sel d'argent, les halogénures d'arsonium conduisent aux sels d'arsonium correspondants.

Par chauffage, les halogénures donnent une arsine tertiaire et un halogénure d'alcoyle. D'une façon générale, les sels d'arsonium uniquement alcoylés perdent en premier le groupement le plus lourd. Dans les sels alcoylés et arylés, le groupement alcoylé est éliminé le premier. Par chauffage des hydrates, on constate la formation d'une arsine tertiaire et celle soit d'un carbure, soit d'un alcool [124] :

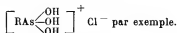


Les alcoyl-lithiums réagissent sur les bromures d'arsonium en donnant des carbures et une arsine tertiaire.

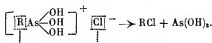
Constitution des sels d'arsonium. — De nombreuses recherches ont eu lieu pour déterminer le pouvoir rotatoire des sels d'arsonium à arsenic asymétrique. L'iodure de phényl-*p*-tolyl méthyléthylarsonium a été préparé dans ce but par MICHAELIS et PRÉDARI [125] ; sa solution alcoolique possède un faible pouvoir rotatoire, mais il n'a pas été dédoublé en ses constituants actifs.

D'après HANTZSCH [126], les combinaisons de l'azote, du phosphore, de l'arsenic, du soufre et de l'oxygène existent sous la forme de sels halogénés vrais, avec un halogène ionisable, et de pseudo-sels non ionisables.

KAPPELMAIER, BARANGER et PRAT ont généralisé la notion de sel d'arsonium, les sels vrais (par exemple les combinaisons des acides arsiniques avec les acides halogénés) pouvant s'écrire sous une forme où l'arsenic possède la tétracoordination :



Dans les sels d'arsonium vrais, la coupure thermique se traduit par un schéma tel que le suivant :



G. PETIT [77], en utilisant cette représentation avec un arsenic tétracoordonné, a considéré le mécanisme de la dégradation sulfu-rique des arsenicaux simples comme une suite de dégradations de sulfates d'arsonium. Le tronçon, qui en résulte par oxydation, est continuellement reporté à la coordinance.

Il se produit ainsi, en milieu acide oxydant, une attaque continue de la molécule.

PENTAALCOYLARSINES

On connaît $(\text{CH}_3)_5\text{As}$ obtenu par action du zinc-éthyle sur l'iodure de tétraméthylarsonium [427].

ARSINES INTRANUCLÉAIRES

Dans les arsines intranucléaires, l'arsenic fait partie intégrante d'un cycle. Elles se divisent :

1° En arsines à cycle ne comprenant pas uniquement de l'arsenic, qui se subdivisent elles-mêmes en arsines à cycle : a) carboné ; b) carboné et azoté ; c) carboné et oxygéné ; d) carboné et sulfuré.

2° En arsines à cycle purement arsénié.

1° a) *Arsines intranucléaires à cycle simplement carboné.* — Parmi les noyaux fondamentaux nous citerons le noyau de l'arsapipéridine :



On connaît les dérivés méthylés et phénylés obtenus par substitution de l'hydrogène fixé sur l'arsenic [428]. L'arsenic fixe les halogènes, l'oxygène. On connaît l'acide arsapipéridine arsinique [429].

Il faut citer aussi le carbure d'arsenic :



MAHLER [430], l'arsanthrène, l'arsindol représenté par la formule développée :



C'est une arsine hétérocyclique à arsenic intranucléaire. Sa formule est analogue à celle de l'indol, l'azote étant remplacé par l'arsenic. On connaît de nombreux dérivés de ce produit. E. E. TURNER et F. W. BURY [434] ont préparé l'As méthyldihydroarsindol à partir de la β -phényléthylméthylchlorarsine. DAS-GUPTA [435] a obtenu le chloro-1-arsindol $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClAs}$ par action du chlorure d'aluminium sur la β -chlorovinylphénylchlorarsine en présence de sulfure de carbone ; le méthylarsindol $\text{C}_9\text{H}_9\text{As}$ à partir du précédent avec l'iodure

de méthylmagnésium ; le diméthylidoarsindol à partir du précédent avec l'iodure de méthyle. Le chlorarsindol oxydé par l'acide azotique donne l'acide o.carboxyphénylarsonique, etc.

Citons de plus des corps dérivant de la forme :



GRUMP et STOLLZENBERG [131], et de la forme :



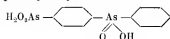
BILLROTH [132].

L'arsanthrène, diarsine tricyclique intranucléaire répond à la formule :

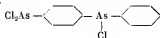


KALB [133].

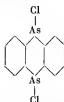
Le dérivé de copulation de l'acide arsanilique avec l'oxyde de phénylarsine donne par hydrolyse :



dont le chlorure :



se cyclise en dichloroarsanthrène :



En le réduisant par le zinc et l'acide chlorhydrique fumant, on obtient l'arsanthrène, qui peut être préparé également par ébullition de l'oxyde avec la phénylhydrazine. L'oxyde :



étant obtenu par hydrolyse du dichlorure.

b) *Cycle carboné et azoté.* — Le noyau fondamental est celui de la phénarsazine,



Il existe des dihydroquinbenzarsazines substituées correspondant au noyau :



c) *Cycle carboné et oxygéné.* — Le noyau fondamental est celui de la phénoxarsine :



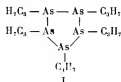
d) *Cycle carboné et sulfuré.* — Le noyau fondamental répond à la formule (I). C'est la chlorophenthioarsine obtenue par ROBERTS et TURNER.



Dans toutes ces arsines, l'arsenic peut fixer de l'oxygène d'une manière analogue à celle observée pour les arsines grasses, par exemple, et conduire à une forme plus ou moins comparable aux oxydes d'arsine à arsenic pentavalent.

On peut imaginer d'innombrables dérivés par substitution des hydrogènes du noyau.

2° *Arsines à cycle purement arsénié.* — STEINKOPF et DUDEK [436] proposent pour le butylarsenic $(C_4H_9)_5As_5$ la formule (I). PALMER et SCOTT, pour le méthylarsenic $(CH_3)_5As_5$, la formule (II).



Le méthylarsenic, étudié surtout par AUGER [3], est un produit extrêmement curieux qui conduit rapidement aux dérivés les plus divers de la méthylarsine.

Les halogènes donnent les dérivés dihalogénés CH_3AsX_2 ; les oxydants, l'oxyde de méthylarsine, l'acide méthylarsinique, et ensuite détruisent les composés primitivement formés.

L'iodure de méthyle conduit au dérivé diiodé et à l'iodure de tétraméthylarsonium.

Georges PETIT,

Pharmacien,

Docteur ès sciences physiques.

(Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PALMER (A. W.) et DEHN (W. M.). *Ber.*, 1901, **34**, p. 3594.
- [2] DEHN (W. M.) et WILLIAMS. *Am. chem. J.*, 1908, **40**, p. 88.
- [3] AUGER (V.). *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **138**, p. 1705.
- [4] AUGER (V.). *C. R. Ac. Sc.*, 1903, **137**, p. 925.
- [5] BARANGER (P. M.). *Bull. Soc. chim.*, 1932, (4^e s.), **51**, p. 203.
- [6] LA COSTE (W.) et MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1880, **201**, p. 191.
- [7] DEHN (W. M.). *Am. chem. J.*, 1905, **33**, p. 124.
- [8] PETIT (G.). *Bull. Soc. chim.*, 1938, (5^e s.), **5**, p. 150.
- [9] NESMEJANOW et KOZESCHKOW. *Ber.*, 1934, **67**, p. 735.
- [10] MEYER (G.). *Ber.*, 1883, **16**, p. 1440.
- [11] GUERBET (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **182**, p. 638.
- [12] JOHNSON (J. M.) et VOEGTLIN (C.). *J. of biol. Chem.*, 1930, **89**, p. 29.
- [13] GRZYCKIEWITZ-TROJIMOWSKI (E.), MATEYAK (L.) et ZABLOTSKI. *Bull. Soc. chim.*, 1927, (4^e s.), **41**, p. 1328.
- [14] BLICKE (F. F.) et SMITH (F. D.). *J. amer. chem. Soc.*, 1929, **51**, p. 3481.
- [15] QUICK (A. J.) et ADAMS (R.). *J. amer. chem. Soc.*, 1922, **44**, p. 810.
- [15 bis] VALEUR (A.) et DELABY (R.). *Bull. Soc. chim.*, 1920, (4^e s.), **27**, p. 366.
- [16] LA COSTE (W.) et MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1880, **201**, p. 203 et 206.
- [17] GUTMANN (A.). *Ber.*, 1912, **45**, p. 821.
- [18] MICHAELIS (A.) et WEITZ (L.). *Ber.*, 1887, **20**, p. 51.
- [19] DEHN (W. M.). *Am. chem. J.*, 1905, **33**, p. 124.
- [20] LA COSTE (W.). *Ann.*, 1881, **208**, p. 1 à 36.
- [21] PRAT (J.). *Thèse Doct. Sc. phys.*, Paris, 1934.
- [22] DEHN (W. M.) et MAC GRATH. *J. am. chem. Soc.*, 1906, **28**, p. 352.
- [23] PETIT (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **205**, p. 322.
- [24] AUGER (V.). *C. R. Ac. Sc.*, 1908, **146**, p. 1280.
- [25] BAUD (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **139**, p. 411.
- [26] CAHOURS (A.). *Ann.*, 1860, **116**, p. 367; *C. R. Ac. Sc.*, 1860, **50**, p. 1022.
- [27] BAAYER (A.). *Ann.*, 1858, **107**, p. 284.
- [28] UHLINGER (R. H.) et COOK (R. V.). *J. Ind. Eng. Chem.*, 1919, **11**, p. 105.
- [29] NORRIS (JAMES F.), *Ibid.*, p. 826.
- [30] TIFFEY (J.). *Bull. Sc. pharm.*, 1922, **29**, p. 440.
- [31] LA COSTE (W.). *Ann.*, 1881, **208**, p. 33.
- [32] MAC CLELAND (N. P.) et WILSON (R. H.). *J. chem. Soc.*, 1932, **135**, p. 1497.
- [33] LOWE (W. G.) et HAMILTON (C. S.). *J. am. chem. Soc.*, 1935, **57**, p. 2314.
- [34] AUGER (V.) et BILLY (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **139**, p. 597.
- [35] WIELAND (H.). *Ann.*, 1921, **431**, p. 30.
- [36] MICHAELIS (A.) et ROBINERSON (J.). *Ann.*, 1892, **270**, p. 139.
- [37] KLINGER (H.) et KREUTZ (A.). *Ann.*, 1888, **249**, p. 152.
- [38] DEHN (W. M.). *Am. chem. J.*, 1908, **40**, p. 110.
- [39] BAAYER (A.). *Ann.*, 1858, **107**, p. 279.

- [40] COHEN, KLING, STRANGEWAYS. *J. chem. Soc.*, p. 3043.
- [41] MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **320**, p. 29.
- [42] IPATIEFF (W.), RASUWAJEFF (G.) et STROMSKI (W.). *Ber.*, 1929, **62**, p. 598.
- [43] GRZYCHIEWITZ-TROHIMOWSKI (E.), MATEYAK (L.) et ZABLOTSKI. *Bull. Soc. chim.*, 1927, (4^e s.), **41**, p. 1321.
- [44] LEWIS (W. L.) et STIEGLER (H. W.). *J. am. chem. Soc.*, 1925, **47**, p. 2546.
- [45] BENDA (L.) et KAHN (R.). *Ber.*, 1908, **41**, p. 1672.
- [46] BENDA (L.). *Ber.*, 1909, **42**, p. 3619.
- [47] LIEB (H.) et WINTERSTEINER (O.). *Ber.*, 1928, **61**, p. 107.
- [48] CHRISTIANSEN (W. G.) et NORTON (A. J.). *J. am. chem. Soc.*, 1923, **45**, p. 2188.
- [49] ILJIN (L. F.). *J. prakt. Chem.*, 1910, **82**, p. 451; 1927, **415**, p. 1.
- [50] CHRISTIANSEN (W. G.) et NORTON (A. J.). *J. am. chem. Soc.*, 1923, **45**, p. 800.
- [51] BELLAVITA (V.) et BATISTELLI (M.). *Ann. Chim. appl.*, 1935, **25**, p. 631.
- [52] PEPE. *Rev. Fac. Ciências quim.*, 1928, **5**, p. 105.
- [53] MICHAELIS (A.) et SCHULTE (C.). *Ber.*, 1882, **15**, p. 1952.
- [54] DEHN (W. M.). *Am. chem. Journ.*, 1905, **33**, p. 149.
- [55] PALMER (C. S.) et SCOTT (A. B.). *J. am. chem. Soc.*, 1928, **50**, p. 536.
- [56] KARRER (P.). *Ber.*, 1916, **49**, p. 1648.
- [57] BERTHEIM (A.). *Ber.*, 1914, **47**, p. 271.
- STEINKOPF (W.) et SCHWEN (G.). *Ber.*, 1921, **54**, p. 1437.
- [58] MICHAELIS (A.) et SCHULTE (C.). *Ber.*, 1881, **14**, p. 312; 1882, **15**, p. 1952.
- [59] BLICKE (F. F.) et ONETO (J. F.). *J. am. chem. Soc.*, 1935, **57**, p. 749.
- [60] PALMER (C. S.) et SCOTT (A. B.). *J. am. chem. Soc.*, 1928, **50**, p. 538.
- [61] BINZ (A.), BAUER (H.) et HALLSTEIN (A.). *Ber.*, 1920, **53**, p. 427.
- [62] EHRLICH (P.) et KARRER (P.). *Ber.*, 1915, **48**, p. 1634.
- [63] BERTHEIM (A.). *Ber.*, 1914, **47**, p. 274.
- [64] PALMER (A. W.). *Ber.*, 1894, **27**, p. 1378.
- [65] DEHN (W. M.). *Am. chem. Journ.*, 1908, **40**, p. 88.
- [66] PARTHEIL (A.) et AMORT (E.). *Arch. der Pharm.*, 1899, **437**, p. 137.
- [67] GOSIO (B.). *Ber.*, 1897, **30**, p. 1024.
- BIGINELLI (P.). *Gazz. chim. ital.*, 1900, **31**, p. 58.
- [68] MICHAELIS (A.) et SCHULTE (C.). *Ber.*, 1882, **15**, p. 1954.
- MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **321**, p. 248.
- [69] VALEUR (A.) et GAILLIOT (P.). *Bull. Soc. chim.*, 1927, (4^e s.), **41**, p. 1481.
- [70] SACHS (FR.) et KANTOROWICZ (H.). *Ber.*, 1908, **41**, p. 2767.
- [71] MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **321**, p. 143.
- [72] VALEUR (A.) et GAILLIOT (P.). *Bull. Soc. chim.*, 1927, (4^e s.), **41**, p. 1481.
- [73] BLICKE (F. F.) et SMITH (F. D.). *J. am. chem. Soc.*, 1929, **51**, p. 3479.
- [74] GIBSON (C. S.) et JOHNSON (J. D. A.). *J. chem. Soc.*, 1928, **431**, p. 92.
- [75] QUICK (A. J.) et ADAMS (R.). *J. am. chem. Soc.*, 1922, **44**, p. 810.
- [76] TIOLLAIS (R.). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1937, **44**, p. 188.
- [77] PETIT (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **241**, p. 228.
- [78] LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.). *Traité de Pharmacie chimique*, 2^e édit., 1938, Paris, Masson et C^{ie}, édit.
- [79] DAS GUPTA. *J. Ind. chem. Soc.*, 1936, **13**, p. 365.
- [80] KAGURU MATSUMITA. *Mem. Coll. Sc. Kyoto Imp. Univ.*, 1920, **4**, p. 217.
- [81] GODDARD (A. E.), ASHLEY (J. N.) et EVANS (R. B.). *J. chem. Soc.*, 1922, **421**, p. 978.
- [82] CHALLENGER (F.) et RIDGWAY (L. R.). *J. chem. Soc.*, 1922, **421**, p. 104.
- [83] TIFFENEAU (J.). *Bull. Sc. pharmacol.*, 1922, **29**, p. 440.
- [84] BAAYER (A.). *Ann.*, 1858, **107**, p. 263.
- [85] DEHN (W. M.) et WILCOX. *Am. chem. Journ.*, 1906, **35**, p. 51.
- [86] BUNSEN (R.). *Ann.*, 1841, **37**, p. 16.
- [87] DUMAS (J.-B.). *Traité de Chimie*, 1844, VII, p. 273.
- [88] BUNSEN (R.). *Ann.*, 1843, **46**, p. 18.
- [89] EVERETT. *J. chem. Soc.*, 1920, **42**, p. 670.
- [90] KENZIE (A. Mc) et WOOD (J. K.). *J. chem. Soc.*, 1920, **417**, p. 406.
- [91] MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **321**, p. 154.
- [92] BUNSEN (R.). *Ann.*, 1843, **46**, p. 16.
- [93] DEHN (W. M.) et WILCOX. *Am. chem. Journ.*, 1906, **35**, p. 36.
- [94] SCHULTE (C.). *Ber.*, 1882, **15**, p. 1957.

- [95] IPATIEFF (W.), RASUWAJEFF (G.) et STROMSKI (W.). *Ber.*, 1929, **62**, p. 598.
- [96] BUNSEN (R.). *Ann.*, 1841, **37**, p. 23.
- [97] STEINKOPF (W.) et MIEG (W.). *Ber.*, 1920, **53**, p. 1013.
- [98] CABOURS (A.) et RICHE. *C. R. Ac. Sc.*, 1854, **39**, p. 541.
- [99] MICHAELIS (A.) et REESE (A.). *Ber.*, 1882, **15**, p. 2876.
- [100] CABOURS (A.). *Ann. Chim. et Phys.*, 1861, **62**, p. 299.
- [101] HOFMANN (A. W.). *Ann.*, 1857, **103**, p. 357.
- [102] AUGER (V.) et BILLY (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **139**, p. 597.
- [103] HIBBERT (H.). *Ber.*, 1906, **39**, p. 160.
- [104] DYKE (W. J. C.) et JONES (W. J.). *J. chem. Soc.*, 1930, **133**, p. 2426.
- [105] SACHS (F.) et KANTOROWICZ. *Ber.*, 1908, **41**, p. 2767.
- [106] GILMAN (H.) et ROBINSON (J.). *Rec. Trav. chim. Pays-Bas*, 1929, **48**, p. 328.
- [107] BLICKE (F. F.) et SMITH (F. D.). *J. am. chem. Soc.*, 1929, **51**, p. 1558.
- [108] MICHAELIS (A.) et LINK. *Ann.*, 1881, **207**, p. 205.
- [109] STEINKOPF (W.) et SCHWEN (G.). *Ber.*, 1921, **54**, p. 1447.
- [110] LA COSTE (W.) et MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1880, **204**, p. 235.
- [111] MICHAELIS (A.) et LINK. *Ann.*, 1881, **207**, p. 199.
- [112] CABOURS (A.). *Ann.*, 1862, **112**, p. 230.
- [113] PETIT (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, p. 111.
- [114] MORGAN (G. T.) et MICKLETHWAIT (F. M. G.). *J. chem. Soc.*, 1908, **93**, p. 2146.
- [115] LA COSTE (W.) et MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1880, **204**, p. 244.
- [116] MICHAELIS (A.) et PAETOW. *Ann.*, 1886, **233**, p. 73.
- [117] ZUCKERKANDL (Fr.) et SINAI (MARTHA). *Ber.*, 1921, **54**, p. 2479.
- [118] MANNHEIM (Em.). *Ann.*, 1905, **341**, p. 182.
- [119] MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **320**, p. 207.
- [120] HOLLE. *Ber.*, 1885, **18**, p. 1521.
- [121] HOFMANN (A. W.). *Ann. Chim. et Phys.*, 1862, (3^e s.), **64**, p. 153.
- [122] MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **321**, p. 209.
- [123] DYKE (W. J. C.), DAVIES (G.) et JONES (W. J.). *J. chem. Soc.*, 1931, **134**, p. 285.
- [124] MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **321**, p. 232.
- [125] MICHAELIS (A.) et PREDARI (H.). *Ann.*, 1902, **321**, p. 159.
- [126] HANTZSCH (A.). *Ber.*, 1919, **52**, p. 1544.
- [127] CABOURS (A.). *Ann. Chim. et Phys.*, 1841, **62**, p. 340.
- [128] GRUETTNER et WIERNCK. *Ber.*, 1915, **48**, p. 1473.
- [129] ZAPPI (E. V.) et DEGIORGI (H.). *Bull. Soc. chim.*, 1931, (4^e s.), **49**, p. 366.
- [130] MAHLER (E. DE). *Bull. Soc. chim.*, 1921, (4^e s.), **29**, p. 107.
- [131] GUMP (W.) et STODTZENBERG (H.). *J. am. chem. Soc.*, 1931, **53**, p. 1428.
- [132] GOTTLIEB-BILLROTH (H.). *J. am. chem. Soc.*, 1927, **49**, p. 482.
- [133] KALE (L.). *Ann.*, 1921, **423**, p. 39.
- [134] TURNER (E. E.) et BURY (F. W.). *J. chem. Soc.*, 1923, **123**, p. 2489.
- [135] DAS GUPTA. *J. Indian chem. Soc.*, 1937, **14**, p. 231-237.
- [136] STEINKOPF (W.) et DUDEK (H.). *Ber.*, 1928, **61**, p. 1906.
- [137] MICHAELIS (A.) et PAETOW. *Ann.*, 1886, **233**, p. 90.
- [138] BUNSEN (R.). *Ann.*, 1841, **37**, p. 21.
- [139] BART (H.). *Ann.*, 1922, **429**, p. 55, 113.
- [140] SCHUSTER (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1932, **195**, p. 611.
- [141] LA COSTE (W.) et MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1880, **204**, p. 202.
- [142] MICHAELIS (A.). *Ann.*, 1902, **320**, p. 332.
- [143] BIGINKELI (P.). *Gazz. chim. ital.*, 1901, **31**, p. 58.
- [144] BURROWS (G. J.) et TURNER (E. E.). *J. chem. Soc.*, 1920, **117**, p. 1373.
- [145] PARTHEIL (A.), AMORT (E.) et GRONOVER (A.). *Arch. der Pharm.*, 1899, **237**, p. 145.

NOTICES BIOGRAPHIQUES

Le Professeur E. Martin-Sans

(1882-1940).

Le professeur Emile MARTIN-SANS est né le 3 juillet 1882 non loin de la Faculté dont il devait être l'élève, puis le maître apprécié. Son père, officier, chef de musique de talent, alors en garnison à Toulouse, prenait peu de temps après sa retraite à Foix.

C'est donc au lycée de cette dernière ville que E. MARTIN-SANS fit de solides études secondaires. Ses professeurs de sciences, celui de mathématiques en particulier, le remarquèrent vite, aussi bien du reste que ceux de lettres. Son esprit curieux se plaisait à des lectures d'histoire, de géographie dans les bibliothèques de la ville et il surprenait déjà, au moment de son baccalauréat, par l'étendue, la diversité, et en même temps la précision de ses connaissances. Il aimait aussi les longues randonnées dans la montagne ariégeoise, au cours desquelles se développait le sens d'observation du futur naturaliste.

Orphelin très jeune, il reprit tout seul, hélas ! le chemin de Toulouse pour s'inscrire à la Faculté des Sciences. Sa vie d'étudiant compta des heures pénibles, je devrais plutôt dire des semaines angoissantes. De graves ennuis de santé le condamnèrent à une longue immobilité, l'obligeant à modifier un peu ses projets d'avenir : il se décida alors à faire les études de pharmacie.

C'est de cette époque que date sans doute chez lui l'habitude des longues réflexions, à la suite desquelles il livrait un exposé net, méthodique et bien étayé du sujet examiné, puis cette compréhension, cet intérêt affectueux et agissant qu'il témoignait aux étudiants, pour lesquels il était un guide et un ami. D'ailleurs, sa sympathie fut précieuse à tous ceux auxquels il l'accorda, car c'était celle d'un homme remarquable par sa droiture, courageux dans ses opinions, fidèle et sûr dans ses amitiés.

Faisant marcher de pair ses études de sciences et celles de pharmacie, il acquiert les divers certificats d'études supérieures de chimie, de sciences naturelles et obtient plusieurs récompenses : prix de stage, bourse, médaille d'or de fin d'études pharmaceutiques, prix Ed. MAUREL de l'Académie des Sciences, Lettres et Arts de Toulouse. Enfin, il entreprend ses études de médecine.

Depuis 1905, il avait du reste été choisi comme aide-préparateur

de chimie par M. le doyen SABATIER, et il était aussi attaché au service du professeur BRAEMER, de la Faculté de Médecine et de Pharmacie.

Dès lors, il exerce successivement à la Faculté des Sciences les fonctions d'aide-préparateur (1905-1909), puis de préparateur de chimie (1909-1920), et en 1919 il supplée le chef de travaux. En même temps, il assure à la Faculté de Médecine la charge d'aide-préparateur de Matière médicale (1905-1908), puis de préparateur d'Histoire naturelle (1908-1912), ensuite de préparateur de Matière médicale (1912-1914). Enfin, il est nommé chef de travaux de Micrographie en juin 1914.



Le Professeur E. MARTIN-SANS
(1882-1940)

Au cours de la Guerre, il fit en outre des conférences de Botanique et de Matière médicale, tandis qu'au titre de « volontaire » il se dépensait sans compter dans un hôpital de la 17^e région, sa santé ne lui permettant davantage.

En 1919, il cessa ses fonctions à la Faculté des Sciences, où il était de plus en plus apprécié, pour se consacrer exclusivement à son service à la Faculté de Pharmacie : on venait de le charger du cours de Cryptogamie et de Microbiologie. Depuis lors, il a assuré, sans interruption, cet enseignement auquel s'ajouta, dès 1928, celui de la Botanique. Nommé agrégé en 1930, puis professeur sans chaire en 1935, il devint enfin, en 1938, titulaire de la chaire d'Histoire naturelle créée à son intention.

*
**

Durant toute sa vie, le professeur MARTIN-SANS se consacra avec un soin scrupuleux et un intérêt sans cesse renouvelé à la formation scientifique de ses élèves. Toujours au travail dans son laboratoire, s'il n'était pas auprès de ses étudiants, il a donné de nombreux travaux.

A citer tout d'abord ses études de biométrie, sujet auquel il s'occupa du reste toute sa vie.

Il étudia et montra l'intérêt des champs de variation qui facilitent « l'étude des rapports entre caractères fluctuants, en se tenant aussi près que possible des observations relevées, et en évitant, autant qu'il se peut, les généralisations mathématiques trop théoriques auxquelles peut conduire l'application du calcul des probabilités à l'étude des variations ».

Observant de si près les particularités des divers échantillons, il a donné en outre une série d'articles suivis et de nombreuses notes sur « les anomalies végétales ». Il en a décrit un très grand nombre, aussi bien du reste chez les Cryptogames que chez les Phanérogames, et s'est toujours attaché à en saisir la cause.

De telles recherches lui permirent enfin de signaler des formes et des variétés nouvelles.

Les promenades et les excursions qui remplissaient ses vacances lui fournirent l'occasion d'intéressants comptes rendus botaniques. Il indiqua ainsi des localités nouvelles pour bon nombre de plantes et surtout apporta une très large contribution à la flore mycologique pyrénéenne, à celle du Luchonais en particulier.

Pendant l'année scolaire, il faisait ou dirigeait de nombreux travaux. C'est ainsi que des données fort intéressantes ont été publiées par lui et ses élèves sur les genres *Buxus*, *Smilax*, *Psoralea*, sur les hybrides de Vigne, sur la flore du Gers et ses ressources au point de vue des espèces médicinales. Il s'intéressait toujours beaucoup à celles-ci, étant le dévoué secrétaire du *Comité régional des Plantes médicinales*, comme en témoignent une volumineuse correspondance et des notes sur les « erreurs de la récolte et les substitutions dans le commerce des plantes médicinales », sur les fausses angustures, les fausses salsepareilles, etc..

Mais c'est surtout en pharmacologie et en toxicologie végétale que l'œuvre du professeur MARTIN-SANS, botaniste et chimiste à la fois, est importante.

Après l'examen de la toxicité du gui, de la saponaire, des narcisses, il se consacra surtout à l'étude des Champignons. Il fit de minutieuses enquêtes dans le Sud-Ouest sur les intoxications fongiques et réalisa lui-même d'intéressantes expériences. Aussi, sa thèse

de doctorat en médecine (1929) est-elle un très important volume intitulé modestement : « Contribution à l'étude de l'empoisonnement par les Champignons et particulièrement des intoxications dues aux Agaricacées du groupe des *Clitocybe* et du groupe des *Cortinarius* ».

Cet ouvrage apporte des considérations botaniques utiles sur les genres étudiés, puis il établit surtout l'existence « d'un groupe de Champignons dangereux, jusqu'ici méconnu... important par le nombre et la fréquence des espèces qu'il renferme ». Ce groupe comprend certains *Clitocybes*, un grand nombre d'*Inocybes* et quelques *Hébélomes* et l'on doit « dédoubler pour lui l'ancien groupe défini par ROCH, de Genève, des champignons agissant sur le système nerveux ».

Il y a, dit MARTIN-SANS, d'une part le groupe des *Amanita muscaria* et *A. pantherina* renfermant peu de muscarine et agissant essentiellement par une *mycéto-atropine* ; ces espèces produisent le *syndrome muscarinien* ou mieux *panthérinien*, comme le nomme WIKI ; syndrome caractérisé par le délire mais sans sudation, sans myosis ou même avec mydriase.

D'autre part, il existe « le groupe de l'*Inocybe Patouillardi*, du *Clitocybe dealbata*, etc..., agissant réellement par la muscarine (ou quelque autre substance à action très analogue). Ces champignons produisent le syndrome *muscarinien* ou mieux *sudorien*; sans délire, mais avec sudation intense et myosis ».

« L'intoxication sudorienne grave est d'un pronostic plus sombre que la panthérienne, mais elle admet, contrairement à celle-ci, un antidote très efficace et méconnu encore : l'atropine ».

*
* *

Cette activité si féconde se prolongera jusqu'à l'extrême limite. Quelques jours avant sa mort, survenue le 3 juillet dernier, le professeur MARTIN-SANS s'intéressait encore à la correction des épreuves d'un nouvel article, donnait des conseils à ses élèves, parlait à ses collègues de l'avenir de la Pharmacie, question qui lui tenait tant à cœur.

Il faut avoir assisté à sa cruelle maladie, dont il suivait lui-même l'évolution au jour le jour, pour se rendre compte de son énergie, de sa force de caractère, je dirai même de son stoïcisme.

Au milieu de ses souffrances les plus intolérables, il savait garder une sérénité apparente pour ne pas peiner son entourage. S'il voulait donner des avis à ses collaborateurs, c'était toujours de façon voilée, pour ne pas les attrister.

Jusqu'à la fin, la lutte fut atroce entre cet organisme, robuste encore, et le mal implacable.

Espérons que ce savant qui a si bien servi dans sa sphère ; que ce Français qui nous a quittés aux heures sombres de l'armistice, dont il s'est lui-même profondément attristé, a déjà trouvé la paix que nous cherchons encore.

V. BRUSTIER,
Professeur à la Faculté
de Médecine et de Pharmacie
de Toulouse.

Th. MATHOU,
Chargée de cours à la Faculté
de Médecine
et de Pharmacie de Toulouse.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

1° LIVRES NOUVEAUX, THÈSES

RENAULT (René). **La Matière. Tome I. Atomistique et Chimie générale.** Préface de M^{me} JOLIO-CURIE, professeur à la Faculté des Sciences de Paris (Institut du Radium). Un vol. in-8°, xvi-566 pages (13 × 21 cm.), avec 34 figures. Prix : broché, 145 fr. ; relié, 165 fr. Frais de port et d'assurance : France et Colonies, 8 % ; Etranger, 14 %. DUNOD et C^{ie}, édit., Paris, 92, rue Bonaparte, 1941. — L'ouvrage présenté par M. R. RENALT, ingénieur, constitue le premier tome d'une importante publication qui doit englober toute la Chimie. Il présente toutefois une homogénéité qui lui donne un grand intérêt pour lui-même.

La première partie est relative à l'Atomistique, dont l'auteur étudie les divers chapitres : Relativité, Théorie cinétique des gaz, Mouvement brownien, Quanta et Rayons X. L'exposé de cette intéressante partie de la science moderne est présenté de façon claire et cependant assez savante pour ceux qui recherchent une documentation. Les théories les plus récentes sont présentées sans excessive complication.

La deuxième partie est consacrée à la structure discontinue de la matière. L'auteur traite d'abord de l'Atome d'électricité, de la Radioactivité et des différentes conceptions sur la structure de l'atome émises par RUTHERFORD, BOHR et SOMMERFELD. Cette description assez détaillée aboutit à un exposé relatif à la Molécule, et particulièrement à celle de l'hydrogène [qui présente, comme on le sait, un phénomène d'allotropie très caractéristique].

Enfin, l'ouvrage traite, dans une troisième partie, de Chimie générale. Il expose d'abord les lois générales en poids et en volume et présente les faits et les théories admises sur un chapitre de la Science dont l'importance est aujourd'hui primordiale, et sans lequel il est impossible de comprendre les phénomènes les plus simples comme les plus complexes qui sont maintenant parfaitement élucidés. L'énumération des titres et paragraphes ne peut être faite en raison de leur grand nombre, mais leur examen d'ensemble fait ressortir le souci de l'auteur de réunir une documentation assez complète.

L'ouvrage se termine sur une conclusion qui expose les grandes lignes de l'évolution scientifique actuelle et fait bien ressortir l'importance du sujet traité.

Beaucoup d'ouvrages ont été publiés sur le même sujet, mais il ne semble

pas que l'on soit parvenu jusqu'ici à réunir dans un livre de cette dimension l'ensemble des connaissances que l'auteur a su grouper. Nous ne pouvons mieux faire, pour résumer notre impression, que rappeler la fin de la préface écrite par M^{me} JOLIO-CURIE :

« Le livre de M. RENAULT constitue un ensemble très complet, avec un bref « historique de chacune des matières traitées. L'auteur a développé surtout « les chapitres consacrés aux découvertes récentes que l'on ne trouve, en « général, exposées que très sommairement dans des articles de vulgarisa- « tion, ou avec trop de détails dans les ouvrages destinés aux travailleurs « des laboratoires. Outre les services que son livre peut rendre aux étudiants « ingénieurs-chimistes auxquels il est destiné, je suis certaine qu'il sera lu « avec intérêt par les lecteurs qui possèdent quelques connaissances scien- « tifiques et qui désirent comprendre les progrès récents des Sciences « physiques. »

Nous pouvons ajouter que cet ouvrage intéressera tous ceux qui veulent être au courant des plus récentes découvertes et suivre l'évolution des idées dans un domaine particulièrement attachant, puisqu'il touche à la structure intime de la matière.

A. DAMIENS.

TIFFENEAU (M.). **Abrégé de Pharmacologie**, 5^e éd. Un vol. in-8°, 308 pages. Prix : 75 fr. VIGOT frères, édit., Paris, 1941. — La quatrième édition du classique *Abrégé de Pharmacologie* du doyen M. TIFFENEAU, remontant à 1934, était épuisée lorsqu'éclata la guerre. Une cinquième édition s'imposait donc sans pour cela être une simple réimpression; en effet, la publication de la *Pharmacopée*, en 1937, obligeait à mettre en accord l'*Abrégé* avec les prescriptions du nouveau Codex. C'est le résultat de cette mise en harmonie, augmentée des plus importantes et récentes acquisitions thérapeutiques, que représente actuellement cette nouvelle édition.

Le plan antérieur de l'ouvrage n'est pas modifié : il comprend deux parties, l'une consacrée à la matière médicale et à la pharmacodynamie, c'est-à-dire, ici, à l'étude des médicaments par groupes pharmacodynamiques, l'autre réservée à la pharmacie galénique. Des annexes portant sur la législation française relative aux substances vénéneuses et une table posologique des doses maxima terminent cet *Abrégé*.

La première partie, la plus instructive pour les étudiants en pharmacie et les pharmaciens, comprend 9 chapitres : 1° modificateurs du système nerveux central; 2° modificateurs des appareils innervés par le système nerveux autonome; 3° modificateurs cardiovasculaires; 4° médicaments diurétiques; 5° modificateurs de la nutrition et de la composition des tissus (soulignons au passage que ce chapitre a été développé et adapté aux prodigieux résultats acquis en si peu de temps dans ce domaine éblouissant des vitamines et des hormones); 6° médicaments exonérateurs du tube digestif et de ses annexes, leurs antagonistes; 7° modificateurs de l'appareil respiratoire; 8° parasitiques et antiseptiques et 9° topiques cutanés.

La deuxième partie étudie les formes médicamenteuses et, de ce fait, constitue uniquement un résumé de celles-ci qui constituent la base de l'enseignement pharmaceutique.

Tel qu'il est, l'*Abrégé de Pharmacologie* du doyen TIFFENEAU connaîtra certainement son habituel succès auprès des étudiants en médecine, dont c'est le guide le plus sûr pour aborder l'examen de pharmacologie et auprès des étudiants en pharmacie, des pharmaciens et des médecins enfin convaincus de la nécessité de connaître les acquisitions fondamentales de la pharmacodynamie sans lesquelles la thérapeutique demeure incompréhensible.

M.-M. JANOT.

BAZIN (M^{lle} S.). Contribution à l'étude de l'action des substances toxiques sur la cellule végétale (« *Elodea canadensis* »). *Th. Doct. d'Etat (Pharm.)*, 143 pages. JOUVE et C^{ie}, édit., Paris, 1941. — M^{lle} BAZIN s'est proposé, dans cette thèse, d'étudier parallèlement l'action des poisons dits « de concentration » et des poisons dits « potentiels ». L'action des premiers dépend essentiellement de leur concentration, dans les limites qui vont de la dose d'action minimum perceptible à la dose maximum dont l'augmentation ne correspond pas à une augmentation de l'effet produit. Pour les seconds, l'action n'est pas proportionnelle à leur concentration, mais, d'après STRAUB, qui en a établi la notion, à la différence de concentration du poison à l'intérieur de la cellule et dans la solution extérieure. M. J. RÉGNIER, sous la direction de qui cette thèse a été faite, avait constaté avec GAVAUDAN et QUEVAUVILLER, que, sur les cellules de l'*Ascoidea rubescens*, le chlorhydrate de cocaïne exerce une action « potentielle ». L'action prolongée du poison produit un trouble, spontanément réversible, de l'équilibre cytoplasme-vacuome, et lorsque la cellule a repris son aspect normal, un lavage fait reparaitre le déséquilibre.

M^{lle} Suzanne BAZIN a repris ces recherches en les étendant à diverses substances. Elle a étudié la réaction à celles-ci de la feuille d'*Elodea canadensis* qui, vivant normalement dans l'eau, se prête bien à des études de cette nature. Elle a su se placer, pour ces observations délicates, dans des conditions qui ne laissent aucun doute sur la valeur des faits observés. Le test choisi a été l'arrêt du mouvement de rotation des chloroplastes; ce mouvement, qui reprend spontanément en présence même du toxique, peut être à nouveau ralenti ou arrêté sous l'influence d'une solution plus concentrée que la première ou, au contraire, par un lavage à l'eau, pour reprendre enfin son cours normal.

Les substances étudiées ont été : divers sels de cocaïne, la vératrine, le chloral, l'uréthane, le véronal et divers colorants vitaux.

Toutes les substances, qu'elles aient été antérieurement classées parmi les poisons de concentration ou parmi les poisons potentiels, ont provoqué des effets de cet ordre; mais la zone d'action potentielle varie d'une substance à l'autre. Il n'y a pas lieu d'opposer les deux groupes de substances. Les zones d'action sont plus étendues pour les substances qui pénètrent le plus lentement, et qui sont les moins toxiques; elles sont plus étroites pour les substances qui pénètrent le plus rapidement et qui sont les plus toxiques. On doit donc accorder, suivant l'hypothèse de RÉGNIER, une importance primordiale à la perméabilité cellulaire.

La localisation de la substance active dans la cellule a pu être observée dans le cas des matières colorantes : les phénomènes d'action potentielle n'apparaissent que dans les cellules fixant seulement une petite quantité de toxique au niveau du contenu vacuolaire.

Le fait que les substances qui pénètrent le plus difficilement produisent les actions potentielles les plus faciles à constater appuie la théorie de STRAUB. Mais le fait important et jusqu'ici méconnu à retenir, c'est l'extrême importance de la dose de toxique. Les actions potentielles ne peuvent être produites que par des doses faibles. Les « actions toxiques potentielles », phénomènes de réversibilité spontanée, apparaissent à l'auteur comme de simples phénomènes d'accommodation cellulaire.

Ainsi, le bon travail de M^{lle} S. BAZIN apporte une fort utile contribution au problème du mode d'action des poisons sur la cellule. M. MASCRÉ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Répartition des chlorures dans l'organisme, après injections intraveineuses de solutions hypertoniques de chlorure de sodium. Distribuzione dei cloruri dell'organismo animale dopo iniezioni endovenose di soluzioni ipertoniche di NaCl. CORAZZA (M.). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1940, **69**, n° 2, p. 57. — D'expériences faites sur le lapin, il semble ressortir que le sang et les muscles ont la propriété de fixer le chlorure de sodium à un degré plus élevé que le rein, le cerveau, le foie et le poulmon.

A. L.

Défecation du lait et du sang pour dosage du chlore. Defecazione del latte e del sangue e possibilità di determinare il cloro nel filtrato trichloracetico. D'ESTE (G.). *Bollettino chimico farm.*, 1940, **79**, n° 9, p. 153. Lorsque l'on défèque le sang et le lait par addition d'un volume égal d'acide trichloracétique à 20 %, le filtrat peut servir au dosage des chlorures à l'aide du nitrate d'argent, à condition d'éviter l'action de l'acide nitrique. L'auteur a pu, sous cette réserve, employer une méthode inspirée de la méthode de CHARPENTIER et VOLHARD en opérant ainsi qu'il suit : 5 cm³ de sang, introduits dans une éprouvette, sont additionnés d'un volume égal d'acide trichloracétique à 20 %; on bouche au caoutchouc et agite soigneusement pour avoir un coagulum bien homogène. On filtre et prélève 5 cm³ du filtrat, auquel on ajoute 10 cm³ de nitrate d'argent N/20. On agite, tiédit à 40° ou 50°, en agitant, pour avoir un coagulum compact de ClAg, que l'on sépare par filtration et lave avec soin. Les liquides réunis sont additionnés de quelques gouttes d'alun de fer, et l'on titre l'excès d'argent par le sulfocyanure d'ammonium N/20. On évalue le résultat, comme de coutume, soit en chlore, soit en chlorure de sodium.

L'auteur, pour tenir compte du volume occupé par le coagulum protidique, multiplie le résultat obtenu par 0,95 dans le cas du sang, par 0,96 pour le lait, et par 0,98 pour le lait écrémé. On peut multiplier le nombre de centimètres cubes de nitrate d'argent N/20 consommé (en opérant sur 5 cm³ de sang) par le facteur 1,111 pour avoir le poids de ClNa pour 1.000 cm³, ou par 0,6745 pour évaluer en chlore.

Pour le lait, on opère de même, mais sur 10 cm³, plus 10 cm³ d'acide trichloracétique, et on recueille 10 cm³ de filtrat, sur lequel on fait agir 5 cm³ de NO₃Ag N/20. On termine comme précédemment. Le coefficient à employer pour chaque centimètre cube de nitrate d'argent consommé est 0,562 pour obtenir le chlorure de sodium pour 1.000.

Pour le dosage du lactose dans le lait, l'auteur défèque en ajoutant au lait dilué la moitié de son volume de la solution A du réactif cupropotassique (SO₄Cu), puis, goutte à goutte, en agitant, de la potasse à 5 %, sans atteindre tout à fait la neutralité au tournesol. Le liquide filtré se prête au dosage par la liqueur de Fehling.

A. L.

La glutathionémie post-opératoire. DELAUNAY (M^{me} S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **211**, p. 238. — La baisse du glutathion sanguin, et plus spécialement du glutathion réduit, est constante après les interventions chirurgicales.

P. C.

Une nouvelle méthode pour le dosage de l'acide urique dans le sang avec l'uricase. A new method for the determination of uric acid in blood, with uricase. BLAUCH (M. B.) et KOCH (F. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **130**, n° 2, p. 443. — Une nouvelle méthode colorimétrique spécifique permet le dosage de l'acide urique dans le sang total par la destruction de l'acide urique par l'uricase. La différence des valeurs colorimétriques avant et après addition d'uricase donne la valeur de l'acide urique.

R. L.

Études sur le rôle possible de convoyeur de l'acide ascorbique dans les tissus. Studies on the possible carrier rôle of ascorbic acid in animal tissues. SCHULTZE (M. O.), HARRER (C. J.) et KING (C. G.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 5. — La preuve expérimentale est fournie d'après laquelle l'acide ascorbique ne saurait être considéré comme convoyeur d'hydrogène.

R. L.

L'influence de la choline sur la possibilité pour l'homocystine de remplacer la méthionine dans un régime. The effect of choline on the ability of homocystine to replace methionine in the diet. DU VIGNEAUD (V.), CHANDLER (J. P.), MOYER (A. W.) et KEPPEL (D. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 57. — La choline permet aux rats d'utiliser pour leur croissance l'homocystine à la place de la méthionine. On peut donc admettre que la choline permet *in vivo* la méthylation de l'homocystéine. La bétaine pourrait jouer un rôle analogue à celui de la choline.

R. L.

Le dosage du coenzyme I dans les tissus animaux. The determination of coenzyme I in animal tissues. AXELROD (A. E.) et ELVEHJEM (C. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 77. — Les auteurs se sont proposés de rechercher l'influence de l'acide nicotinique sur le coenzyme I, ce dernier étant dosé selon la technique de VON EULER et MYRBACK. Leurs résultats montrent que la carence en acide nicotinique entraîne une diminution de la teneur en coenzyme I du foie et du muscle, tandis que le taux reste normal dans le rein, le sang et le cerveau.

R. L.

Métabolisme de certains sucres rares. Metabolism of certain rare sugars. CLARKE (F.), SOLKOT (R.) et CORLEY (R. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 135. — Le taux du glycogène hépatique des rats augmente sous l'influence du mélézitose, du turanose et du tréhalose, mais ne change pas avec le raffinose et le mélibiose.

R. L.

Arrêt de la croissance des rats par administration buccale de méthylcholanthrène, de benzopyrène ou de pyrène et les effets de différents suppléments alimentaires. Inhibition of growth of the rat by oral administration of methylcholantrene, benzpyrene, or pyrene, the effects of various dietary supplements. WHITE (J.) et WHITE (A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 149. — L'arrêt de croissance provoqué chez les rats par addition au régime de méthylcholanthrène, de benzopyrène ou de pyrène semble augmenter les besoins de l'organisme en acides aminés soufrés : *l*-cystine, *dl*-méthionine et *l*-cystine disulfoxydée.

R. L.

Chimie végétale.

Étude de « Centaurea scabiosa » L. CHARAUX (C.) et RABATÉ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9° s., **1**, p. 155-162. — Les feuilles fraîches de

Centaurea scabiosa L. renferment environ 2 % d'un glycuronoside de formule $C_{21}H_{32}O_{11}$, $2H_2O$. L'hydrolyse de ce produit par les acides permet de caractériser comme produits de dédoublement l'acide glycuronique et un flavonol identique au scutellaréol. Il est démontré l'identité du scutellaroside (*Scutellaria altissima*) et du glycuronoside isolé. R. Ca.

Étude du « Schwoenkia americana » L. RABATÉ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 234-240. — Cette Solanacée a été rencontrée en Afrique occidentale (Soudan, Dahomey et Côte d'Ivoire). La plante entière renferme, à côté de traces d'alcaloïdes, une petite quantité (0,34 %) d'un hétéroside nouveau, le schwenkioside ($C_{23}H_{36}O_{10}$, $3H_2O$). Cet hétéroside se dédouble, sous l'influence des acides, des alcalis dilués ou de l'émulsine, en fournissant deux molécules de glucose et une molécule de schwenkiol $C_{11}H_{18}O_8$. Le schwenkiol ne renferme pas de fonction acide; il possède une fonction phénolique libre acétylable et renferme deux hydroxyles méthoxylés. Les alcalis le scindent et fournissent, entre autres produits, un acide cristallisé, dépourvu de méthoxyle, qui n'a pu être identifié. R. Ca.

La matière uronique de la moelle d'« Helianthus ». COLIN (H.) et LEMOYNE (M^{lle} S.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 211, p. 44. — La partie non cellulosique de la moelle d'*Helianthus anuus* est constituée par un complexe galacturonique beaucoup plus simple et plus riche en anhydride carbonique que la pectine classique. La proportion élevée de calcium y est en rapport avec le nombre des carboxyles. P. C.

Une méthode simple permettant le dosage rapide de la cellulose. VLADESCO (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 211, p. 150. — Méthode basée sur le chauffage de la matière mise en œuvre avec l'acide azotique à la concentration de 21,8 %, à la température de 100°, pendant cinq minutes; la cellulose n'est pas attaquée dans ces conditions. Le résidu séparé par filtration est lavé, séché, puis dégraissé avec un mélange d'alcool et d'éther. P. C.

Pharmacie chimique.

Théophylline-papavérine. Sulla 1-3-dimetilxantin-papaverina. MOSINI (A.). *Bollettino chimico-farm.*, 1939, 78, n° 10, p. 261. — L'analyse thermique du système théophylline-papavérine montre l'existence d'un complexe comprenant des proportions équimoléculaires des deux produits, soit 35 % de théophylline anhydre et 65 % de papavérine. A. L.

Action de la diéthylmalonylurée et de dérivés pyrazoloniques sur certains réactifs. Comportamento della dietilmalonilurea e di certi derivati pirazolonici nei confronto dei sali di argento proteinato e nitrato e del cloruro ferrico. ZANOTTI (Vittorio). *Bollettino chimico-farm.*, 1940, 79, n° 7, p. 117. — Le véronal, l'antipyrine, le pyramidon donnent, avec le protargol, une coloration brunâtre qui, pour les deux derniers, se transforme lentement en un liquide trouble brun. Le nitrate d'argent donne, avec les deux premiers, un liquide incolore qui, pour le véronal, devient rose; avec le pyramidon, une coloration violette, puis un précipité noir. Le perchlorure de fer donne une coloration vert clair avec le véronal, rouge sang avec l'antipyrine, violette avec le pyramidon. A. L.

Nouveaux dérivés de l'éphédrine. Alcuni nuovi derivati dell'efedrina. GUGI (E.). *Annali di Chim. farm.*, 1938, n° 7, p. 67. — Produits

résultant de l'action de l'ammoniaque, des amines et des isocyanates de phényle, d' α et β -naphthyle, sur l'éphédrine et les chloro- et bromo-pseudoéphédrines.

A. L.

Méthodes de synthèse de la benzédrine. Sui metodi di sintesi della benzedrina. MINGOIA QUINTINO. *Annali di Chim. farmac.*, 1940, n° 4, p. 11. — L'auteur préconise une méthode qu'il a basée sur la réaction de LEUCKART. Il part de l'acétophénone, qu'il chauffe avec la formiamide (obtenue en déshydratant, par simple chauffage, le formiate d'ammonium). Il se forme un dérivé formylé qui, hydrolysé par l'acide chlorhydrique, donne la benzédrine. Le rendement atteint 70 % et le produit obtenu est facilement purifié, par distillation, et passe entre 200° et 203°. La même méthode, appliquée à la méthylformiamide, donne la benzédrine méthylée, ou pervitine.

A. L.

Acide méthylènedisalicyclique et méthylènedisalicylate d'hexaméthylènetétramine. Sull' acido metilendisalicilico e sul metilendisalicilato di metilentetramina (primario). ODDO (Bernardo). *Annali di Chim. farmac.*, 1940, n° 4, p. 35. — L'acide méthylènedisalicyclique s'obtient facilement en chauffant l'acide salicylique avec le formol, en présence d'acide sulfurique à 25 %. Le produit est lavé, d'abord à l'eau, puis à la benzine qui enlève l'acide salicylique non combiné. Cet acide se combine facilement avec l'hexaméthylènetétramine, à froid, pour donner un produit microcristallin, peu soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, mais soluble dans l'acétone. Il est antiseptique et semble peu toxique.

A. L.

Matière médicale.

Note sur une plante brésilienne, succédané de l' « Hydrastis canadensis ». LUCAS (Virgilio). *Gazetta da Farmacia*, Rio de Janeiro, 1940, n° 36. — L'auteur propose d'utiliser l' « Herba de Sao-Jao » (*Berberis taurina* Bilb.). C'est une Berbéridacée dont la composition centésimale donne 2,50 % de berbérine et 1,40 % d'hydrastine, et que le Dr J. COELHO classe comme pharmacologiquement identique à l'*Hydrastis* du Canada.

Em. P.

Sur « l'Ephedra vulgaris » Rich. et « l'Ephedra nebrodensis » Tin. Sull' *Ephedra vulgaris* Rich. e sull' *Ephedra nebrodensis* Tin. LA FLORESTA (A.). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1940, 69, n° 2, p. 41. — L'*E. nebrodensis* diffère des autres *Ephedra* par certains caractères anatomiques, et, en particulier, par son assise épidermique, formée de cellules trois ou quatre fois plus grandes que celles des autres. C'est un arbrisseau de 1 à 2 mètres de hauteur, croissant en Sardaigne. Il contient un principe qui présente les mêmes caractères physiques, chimiques et les mêmes propriétés physiologiques que l'éphédrine à laquelle il semble identique.

A. L.

Recherches pharmacologiques sur les akènes de « l'Adonis cupaniana » Guss. Ricerche farmacognostiche sugli achenidi *Adonis cupaniana* Guss. GRACO (Antonino). *Archiv. di Farmac. sperim.*, 1940, 69, n° 2, p. 67. — Ces akènes sont étudiés macroscopiquement et microscopiquement, et leur étude chimique est esquissée. L'habitat de cette plante est la Sicile.

A. L.

Succédanés du café. Sostituzione del caffè con semi di produzione nazionale. VASCELLARI (F.). *Bollettino chimico farm.*, 1940, 79, n° 4, p. 59. — L'auteur préconise un mélange de graines de Soja (*Soja hispida*) et d'une Astragale (*Astragalus boeticus*) que l'on nomme « astragale d'Andalousie » ou « café mexicain », dans la proportion de 68 parties pour les premières et 32 pour les secondes. Les propriétés organoleptiques seraient assez voisines de celles du café. A. L.

Thérapeutique. — Hygiène.

L'huître et l'hygiène alimentaire. FLEURY (G.). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1939, 77, n° 3, p. 156-162. — A la suite d'une conférence où il rappelle les qualités alimentaires de l'huître et les causes possibles de pollution, l'auteur conseille de : 1° N'acheter que des huîtres accompagnées de leur certificat de salubrité; 2° S'assurer que le détaillant ne fait pas « rafraîchir » les huîtres (par immersion dans l'eau) pour mieux les conserver; 3° Ne pas empiler les huîtres ouvertes, lorsqu'on les sert : il faut éviter que la coquille des unes se trouve en contact avec la chair des autres mollusques; 4° Ne manger que des huîtres vivantes. R. R.

Influence de l'alcool éthylique ingéré (doses de 0,5 à 1,5 ‰ en poids). HAUSER (Guy) et TRUFFERT (Louis). *Presse médicale*, 1940, 48, n° 102, p. 1067. — Pour ces faibles pourcentages, le dosage dans le sang des individus doit être complété par des examens cliniques et psychotechniques. L'alcool entraîne une diminution du contrôle et une augmentation de la vitesse des actes. De même, il y a un allongement du temps de réaction, une irrégularité de la rapidité de perception. Les auteurs ont tracé leurs observations en diagrammes. R. R.

L'arrow-root. LECLERC (Henri). *Presse médicale*, 1940, 48, n° 102, p. 1080. — Les grains du tubercule pilé du *Maranta arundinacea* ont une forme irrégulière et peu volumineuse au microscope, ce qui les différencie de ceux de la fécule de pomme de terre. La bromatologie récente y a montré une faible teneur relative en protéines et la présence de vitamines. La bouillie est la forme culinaire la plus vulgarisée de l'arrow-root (racine aux flèches). Il faut aussi mentionner les entremets et les quenelles. R. R.

Observations sur le réflexe oculo-cardiaque spontané en ophtalmologie courante. MÉRIGOT DE TREIGNY. *Presse médicale*, 1940, 48, n° 102, p. 1079. — Ce réflexe n'est pas seulement un test d'examen, ce syndrome constitue une entité clinique et peut éclater brusquement chez un malade jusque-là bien portant. Le ralentissement du pouls est d'autant plus marqué que le vague est plus excitable. L'auteur envisage les solutions médicales et chirurgicales du traitement : collyre, injection rétrobulbaire de novocaïne-adréraline, section de l'iris. R. R.

L'évolution du sanatorium. CLÉMENT (Robert). *Presse médicale*, 1940, 48, n° 102, p. 1083. — Jusqu'en 1840, les tuberculeux pulmonaires étaient enfermés en salles surchauffées. Le succès d'un sana à l'air et la lumière, installé en Allemagne, se répandit plus tard. Puis vinrent le pneumothorax, la chrysothérapie. Simple maison de cure d'air et de repos, le sana s'équipe d'aménagements de radiographie, de laboratoires de recherches sérologiques et bactériologiques, d'où un état-major de spécialistes. L'institut Mussolini à

Rome rapproche le sana de la Faculté. PENNINGTON, de Melbourne, propose de substituer au sanatorium actuel une organisation où seraient soignées toutes les affections du poumon. La France a réalisé cette idée dans les préventorium et « aérium ». La solution semble être dans la création de vastes édifices groupés en régions climatiques circonscrites. Les services annexes et une chaire de clinique pulmonaire permettraient ainsi de créer une vie intellectuelle à la formation et une vie matérielle aisée à un état-major de spécialistes
R. R.

Pharmacodynamie.

Action pharmacologique du gaiacol. Ricerche sull' azione farmacologica del guaiacolo. BERTINO (Stefano) et PITTORRU (Quirico). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1939, **67**, n° 5, p. 190. — La dose mortelle minima est, pour le lapin, de 0,00374 équivalents-grammes par kilogramme. La mort semble due à l'action sur les centres nerveux. Le gaiacol exerce une action hémolytique *in vitro*. A faibles doses, il excite la fonction respiratoire. Il s'élimine accouplé à l'acide sulfurique et accompagné, pour les fortes doses, d'acide glycuronique.
A. L.

Sur l'action anesthésique locale de quelques dérivés du biphényle. Sull' azione anestetica locale di alcuni derivati del bifenile. CHERICI (E.). *Annali di Chimica farm.*, 1938, n° 7, p. 48. — L'auteur a examiné un très grand nombre de substances se rattachant au biphényle. Il a trouvé qu'un certain nombre d'entre elles présentent des propriétés anesthésiques locales appréciables, et sept dérivés aminés ont une activité notable. Ce sont les dérivés monoaminés (ortho, méta, para) et diaminés, et l'aminocarbazol. L'activité croît, pour les monoaminés, de l'ortho (au méta et au para, et est plus grande pour les diaminés. Les dérivés nitrés, halogénés, hydroxylés, carboxylés et sulfonés sont inactifs. Le groupe biphényle est anesthésiophore et le groupe aminé auxo-anesthésique.
A. L.

Action pharmacologique des campho-sulfonates d'antipyrine et de pyramidon. Ricerche sulla azione farmacologica dei canfosolfonati di antipirina e di piramidone. NICCOLINI (P.). *Annali di Chimica farm.*, 1940, n° 4, p. 70. — Ces deux camphosulfonates ont une action cardiovasculaire caractérisée par des contractions cardiaques plus énergiques, et une raréfaction des battements moindre qu'il n'est observé dans le cas des bases libres. Il se produit aussi un certain degré d'hypertension artérielle qui s'oppose à la dépression que cause l'action du pyramidon. L'action antithermique reste inaltérée.
A. L.

Influence du seigle ergoté sur l'activité contractile de la rate. Influenza della segale cornuta sull' attività contrattile della milza. LIACI (L.). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1939, **68**, n° 5, p. 163. — L'ergot de seigle possède une activité contractile très prononcée sur la rate, quel que soit le mode d'administration. Il se produit conjointement deux contractions différentes, l'une du type tonique, liée à la contraction des fibres lisses sous-capsulaires, l'autre du type pulsant, due à la contraction des fibres périvasculaires. L'ergotamine est peu active, l'ergotoxine et l'histamine provoquent les contractions des fibres sous-capsulaires, tandis que les autres principes actifs agissent sur les fibres lisses de la rate.
A. L.

Action de l'ergotamine sur la circulation intracrânienne normale ou modifiée par les médicaments hémodynamiques.

Azione della ergotamina sulla circolazione endocranica normale e modificata da farmaci emodinamici. CANNAVA (A.) et MUSUMECI (S.). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1940, 69, n° 3, p. 73. — Lorsque l'on injecte des doses moyennes de tartrate d'ergotamine, la pression artérielle et celle du liquide du 4^e ventricule augmentent brusquement (doses de 0,025 milligr. par kilogramme); au contraire, la pression veineuse augmente peu et lentement. Ceci résulte de la contraction active des artères superficielles du cerveau et de la dilatation passive de ses veines. L'adrénaline agissant d'une façon presque identique, ses effets s'ajoutent à ceux de l'ergotamine. L'éphédrine provoque une baisse de pression du liquide ventriculaire et du sang veineux, que combat l'ergotamine. L'acétylcholine dilate les veines cérébrales et les artères, diminue la pression et le taux de l'apport sanguin; l'ergotamine, injectée aussitôt après, contracte les artères, abaisse lentement la pression veineuse et élève légèrement celle du ventricule. Le nitrite d'amyle cause une dilatation passive des veines et une dilatation active des artères; l'ergotine rétablit l'état normal. A. L.

Activité excitante de faibles doses de bichlorhydrate de quinine sur le cœur isolé du crapaud. Sull'attività eccitante delle piccole dosi di bichloridrato di chinina sul cuore isolato di rospo. GAJATTO (S.). *Archiv. di Farmac. speriment.*, 1940, 69, n° 3, p. 101. — Le bichlorhydrate de quinine, en solution très diluée dans le liquide de RINGER, exerce une action excitante sur l'activité du cœur isolé du crapaud, lorsque la concentration varie de 10^{-10} à 10^{-5} molécules-grammes par litre, le maximum d'activité correspondant à cette dernière contraction (3,97 milligr. par litre). Avec les solutions dix fois plus concentrées, l'action est dépressive et les solutions à 10^{-3} molécules-grammes par litre sont toxiques et paralysantes pour la fonction cardiaque. A. L.

Action des dérivés xanthiques sur les systèmes nerveux autonomes. FREDERICQ (H.) et BACQ (Z. M.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1938, 60, p. 423-453. — La caféine, la théobromine et la théophylline ont, à diverses concentrations, une action sympathicolytique très marquée : elles amoindrissent toujours dans une forte mesure les effets moteurs que la stimulation électrique du sympathique cervical exerce sur la membrane nictitante du chat. Il en est de même des effets inhibiteurs de la stimulation du sympathique sur l'utérus de la chatte nullipare. Le point d'attaque de la caféine ou de ses dérivés est périphérique, c'est-à-dire situé dans l'organe terminal et non sur le trajet nerveux. Les dérivés xanthiques étudiés exercent une action incertaine ou variable sur les effets de l'injection d'adrénaline : action nulle, sensibilisation légère ou désensibilisation légère de la membrane nictitante ou de l'utérus. La caféine et ses dérivés paraissent s'opposer à la libération du médiateur chimique des nerfs adrénérgiques, ce qui expliquerait leur action sympathicolytique. La caféine, à faible concentration (0,5 ‰), augmente les effets inotropes et chronotropes de l'excitation vagale sur l'oreillette de la tortue. A plus forte concentration (3 ‰) elle diminue au contraire les actions vagues chez la tortue. Les effets sensibilisants et désensibilisants sont parfaitement réversibles. Chez le chat, la caféine augmente l'action cardiomodératrice de l'excitation des nerfs vagues. Chez le chien, elle augmente l'action vasodilatatrice générale de l'acétylcholine et l'action vasodilatatrice locale due à la stimulation du nerf érecteur. L'action de la caféine est périphérique et n'est pas due à une inhibition de

la cholinestérase. La désensibilisation du parasympathique par les fortes doses de caféine est due à une diminution de la quantité de médiateur chimique libérée par chaque influx à la terminaison du nerf cholinergique.

P. B.

Action de la caféine sur le muscle strié. FREDERICO (H.) et BAGO (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, p. 555-556. — Si l'on enregistre isométriquement les réponses à l'excitation maximale indirecte du muscle strié *in situ* à circulation sanguine normale, on n'observe pas d'augmentation par la caféine chez la grenouille, et parfois une faible augmentation ne dépassant pas 25 % chez le chat. La caféine transforme en contracture la contraction acétylcholinique du muscle de chat et cette contracture est suivie d'une inhibition des réponses à l'excitation du nerf.

P. B.

Effets de la gelsémine sur le système nerveux des poikilothermes. MOISSET DE ESPANÈS (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 546-548. — La gelsémine exerce sur la musculature striée de *Rana temporaria*, *Rana esculenta* et *Bufo bufo* une action paralysante qui semble d'origine médullaire; elle n'est pas due à l'hétérochronisme, car celui-ci ne s'observe qu'à une époque plus tardive de l'intoxication, où survient l'arrêt cardiaque.

P. B.

Modifications électro-cardiographiques produites par l'extrait de « *Gelsemium elegans* ». MOISSET DE ESPANÈS (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 386-388. — Mêmes modifications électro-cardiographiques qu'avec *G. sempervirens*: chez le chien chloralosé bradycardie par dépression cardiaque primitive, troubles de la conductibilité et de la circulation cardiaque.

P. B.

Action de la quercitrine sur la teneur en sang des organes abdominaux. SOKORAY (L.) et CZIMMER (A. G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **190**, p. 622-626. — Après injection de quercitrine (4 milligr par kilogramme), le volume de la rate ne se modifie pas concomitamment avec l'abaissement de la pression sanguine, le volume des reins diminue la plupart du temps pour faire place plus tard à une hyperémie réactive. Sur les préparations vasculaires de mésentère isolées, la quercitrine détermine de la dilatation. La vasodilatation peut donner une explication de l'abaissement passager de la pression sanguine que l'on observe après injection intraveineuse de quercitrine.

P. B.

Sur l'action de la rhamnétine et de l'hespérétine sur le cœur de grenouille. Rapports entre la structure et le mécanisme d'action des substances flavoniques et flavanoniques. JENEY (A. V.) et CZIMMER (A. G.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **190**, p. 648-651. — La rhamnétine exerce une action favorable analogue à celle de la quercitrine sur le cœur de grenouille fatigué ou intoxiqué par les narcotiques ou l'acide lactique. L'hespérétine lèse, bien qu'elle soit presque insoluble dans l'eau, d'une manière caractéristique le travail cardiaque et ne convient pas pour la compensation rapide de l'action de l'acide lactique. En effet, dans le noyau phénolique de l'hespérétine existe un radical oxyméthyle en position 4', que ne contient pas le noyau phénolique des molécules de quercétine et de rhamnétine, ces molécules présentant à la place de ce radical deux radicaux OH libres qui sont utilisables pour les oxydations biologiques.

P. B.

L'action nicotinique de la pilocarpine. BACQ (Z. M.) et SIMONART (A.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1938, 60, p. 218-221. — La pilocarpine est un excitant nicotinique des cellules nerveuses ganglionnaires sympathiques. Elle ne présente pas cette action sur le muscle strié du chat.

P. B.

Action nicotinique de la pilocarpine. BACQ (Z. M.) et SIMONART (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 556-557.

P. B.

Destruction des substances digitaliques dans le suc gastrique. II. Influence des substances digitaliques sur la sécrétion de l'acide chlorhydrique gastrique. SVEC (Franz). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1938, 189, p. 600-605. — Les doses thérapeutiques des substances digitaliques déterminent une sécrétion de l'acide chlorhydrique gastrique. La sécrétion dépend de l'état sécrétoire correspondant de l'estomac du sujet en expérimentation. Chez les anacides, la digitale ne détermine pas de sécrétion chlorhydrique et chez les hypoacides elle ne provoque qu'une sécrétion faible. Chez les sujets normaux, la digitale produit habituellement une sécrétion moins intense que la caféine et chez les hyperacides elle détermine une forte sécrétion chlorhydrique.

P. B.

Étude des phénomènes de cumulation des glucosides digitaliques. V. Signes de la sensibilité. BAUER (H.) et REINDELL (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, 191, p. 311-321.

Étude des phénomènes de cumulation des glucosides digitaliques. VI. Étude de l'action de la digitoxine sur les oscillations finales de la courbe du courant du cœur. BAUER (H.) et REINDELL (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, 191, p. 322-330.

Sur l'activation des effets circulatoires des substances sympathomimétiques par la colchicine. BUSQUET (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 870-872. — La colchicine renforce l'action hypertensive de l'adrénaline et du principe sympathomimétique du genêt; cette activation est nette chez le chien et considérable chez le lapin. L'activation porte également sur l'hypotension que provoquent les sympathomimétiques sur le chien yohimbinisé. Cette hypotension, qui modère l'hypertension adrénalinique dans les conditions normales, n'existe pas chez le lapin et cette particularité explique pourquoi, chez ce dernier animal, la colchicine active l'hypertension beaucoup plus fortement que chez le chien.

P. B.

Action sympathomimétique des phényléthylènediamines. BOVET (D.), DE LESTRANGE (M^{me} Y.) et FOURNEAU (J.-P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, p. 1192-1193. — Par leurs propriétés pharmacodynamiques sympathomimétiques, les dérivés de la phényléthylènediamine se rapprochent des phényléthylamines, en sorte qu'il est permis de les rattacher à la série des sympathomimétiques imparfaits.

P. B.

Action de l'adrénaline pure et des extraits surrénaux « per os » et sur l'organe isolé. SANDERS (E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 188, p. 657-668. — Les extraits surrénaux administrés *per os* élèvent la glycémie; cette action est due à leur teneur en adrénaline, car l'adrénaline pure exerce *per os* qualitativement la même action. Le rapport quantitatif d'action correspond au taux de l'adrénaline dans l'extrait surrénal donné

par les déterminations chimiques. Le taux de l'adrénaline dans les surrénales est vraisemblablement de 1,5 milligr. par gramme. Sur l'organe isolé, les extraits surrénaux exercent une action 3 à 4 fois plus forte que celle correspondant à leur teneur en adrénaline. L'adrénaline des extraits surrénaux est très stable, l'oxydation de l'adrénaline pure peut être empêchée par l'addition d'extraits d'organe. L'action plus intense des extraits surrénaux sur l'organe isolé doit être due à une protection contre la destruction de l'adrénaline, protection exercée par le tissu isolé. P. B.

Cessation spontanée de l'effet inhibiteur de l'adrénaline sur l'intestin de cobaye maintenu au contact du poison. TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 448-451. — L'action inhibitrice exercée par l'adrénaline aux concentrations moyennes ou fortes sur l'intestin isolé de cobaye non seulement cesse après un certain temps malgré la présence constante du poison, mais est suivie, après cette cessation, d'une augmentation du tonus qui est d'autant plus marquée que l'action du poison a été répétée plus souvent et à dose chaque fois plus forte. L'action inhibitrice due aux concentrations faibles progressivement croissantes réalisées par dialyse cesse également après un certain temps malgré l'apport ininterrompu du poison et l'accroissement de sa concentration. P. B.

Action de l'adrénoxine sur l'intestin isolé. GOFFART (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1372-1373. — Action inhibitrice intense. P. B.

Effets tensionnels de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline chez le chien dioxané. HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et VIAL (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 282-284. — L'injection continue d'adrénaline au chien dioxané restitue pour quelques minutes son pouvoir hypertenseur à l'adrénaline. Cette transformation est réversible; elle est précoce, ce qui explique pourquoi l'apport continu de l'hormone cesse si rapidement d'être hypotenseur. Il s'agit désormais de savoir quelle est la nature de ce phénomène et de rechercher en vertu de quel mécanisme une substance peut ainsi modifier temporairement sa propre action. P. B.

Étude pharmacodynamique d'un phényldioxyphénylamino-éthane. LESPAGNOL (A.), BIZARD (G.) et TURLUR (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 346-349. — Le phényldioxyphénylaminoéthane présente une action vasoconstrictrice, un effet inhibiteur du tonus et des mouvements intestinaux qui paraissent le placer au voisinage des sympathomimétiques imparfaits. P. B.

Action non durable des effets inversés de l'adrénaline et de l'acétylcholine au cours de la perfusion intraveineuse continue de ces poisons. TIFFENEAU (M.) et SCHEINER (H.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 411-414. — Les effets vasculaires inversés des poisons autonomes, à savoir l'hypotension adrénalinique après yohimbine et l'hypertension acétylcholinique après atropine, ne sont pas durables, malgré l'administration de ces poisons par perfusion continue. Si l'on admet que cette cessation d'effets résulte de l'intervention d'une réaction d'adaptation dont le siège serait l'appareil « mural », celle-ci ne saurait mettre en jeu, du moins dans les cas étudiés par les auteurs, les systèmes modifiés par la yohimbine ou par l'atropine. P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN

SOMMAIRE

Pages.	Pages.
Mémoires originaux :	
A. SARTORY et Jacques MEYER. — L'anthracnose du noyer et le cycle évolutif du parasite <i>Gnomonia leptostyla</i> (Ces. et de Not.) Klebahn)	209
M.-M. JANOT et R. GOUTAREL. — Sur une falsification ou un succédané éventuel du rhizome d' <i>Hydrastis canadensis</i> L. : la racine de <i>Berberis laurina</i> Billb. (Thunb.) ou <i>herva</i> (raiz) de Sao Joao du Brésil.	215
R. LEGENDRE et Ch. LORMAND. — Deux huiles de foie de poissons utilisables actuellement	224
Jean RÉGNIER et Suzanne LAMBIN. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (à suivre).	230
Marcel GUILLOT. — La stérilisation. Techniques pratiques et interprétations théoriques (<i>suite et fin</i>).	240
Ivan BERTHARD et Raoul LECOQ. — Etude sur le pigeon des lésions nerveuses périphériques des déséquilibres alimentaires dus au galactose et à l'acide lactique.	251
Notice biographique :	
Léonce BARTHE (1857-1941), par M. J. GOLSE	260
Bibliographie analytique :	
1 ^o Livres nouveaux, Thèses	269
2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes	270

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

L'anthraxose du noyer et le cycle évolutif du parasite « *Gnomonia leptostyla* ». (Ces. et de Not.) Klebahn.

Le noyer, comme plante oléagineuse, mériterait ainsi que le colza et l'oeillette, qui ont tous dû s'incliner devant la concurrence des graines étrangères, une attention toute particulière, d'autant plus justifiée que la valeur et la qualité de son bois pour l'ébénisterie et surtout pour la réfection de notre armement sont de la plus haute importance.

Ces considérations ont inspiré nos recherches, car, en observant ces arbres fruitiers cette année en Dordogne et en Auvergne, nous avons été frappés par le parasitisme étendu qui ravageait ces arbres,

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

dû à l'anthracnose, ou maladie des taches brunes des feuilles, des jeunes rameaux et des fruits du noyer.

Le champignon de l'anthracnose du noyer, *Marsonia juglandis* (Lib.) Sacc., a été considéré jusqu'à présent comme une forme imparfaite d'Ascomycètes, dont la génération sexuée n'était pas connue avec certitude.

La primo-infection de cette maladie se fait dès le début du printemps sur la face inférieure de la jeune feuille de noyer. Dès le mois de juin, la maladie se reconnaît facilement à des taches arrondies, d'une teinte brun-gris, sans anneau périphérique, qui s'étendent de plus en plus et sont à l'origine du nom de « maladie des taches brunes » ou anthracnose du noyer.

Nous avons pu étudier ce champignon parasite à la fois *in situ* sur les feuilles et les fruits du noyer et par la culture dans un milieu spécial à base de jus de feuilles de noyer.

Dans la nature, ce champignon constitue des coussinets formés de stromas globuleux ou cupuliformes, qui restent longtemps couverts par la cuticule des feuilles. A ces endroits, le mycélium forme un enchevêtrement de courts filaments, qui donnent naissance aux spores. Par la pression interne, la cuticule éclate finalement au bout de quinze jours environ, mettant en liberté les conidies incolores, incurvées, un peu atténuées à la base et terminées au sommet par une sorte de petit bec recourbé et pointu. A maturité, ces conidies sont bicellulaires et mesurent de 20 à 25 μ de longueur sur 3 à 5 μ de largeur.

Les conidies sont dispersées pendant tout le printemps et l'été elles s'accrochent grâce à leur bec terminal sur les feuilles et les jeunes fruits du noyer, où elles germent facilement par filament latéral. En automne, les feuilles et les fruits tombent prématurément au sol.

A l'examen cultural, les conidies naissent sur un pédicelle uni- ou tri-cellulaire, qui se termine lui-même par une cellule sphérique. Autour de celle-ci se forme un fascicule ou un glomérule de conidies, réunies entre elles par un mucilage. Cependant il se forme aussi des conidies isolées ou groupées par deux ou par trois à l'extrémité d'un filament de second ordre.

Ces conidies se détachent et présentent tous les caractères précités de celles connues de *Marsonia juglandis*.

A la suite de recherches bibliographiques, nous avons constaté que KLEBAHN a pu trouver de rares formes à périthèces du même parasite sur des feuilles de noyer. Nous n'avons, malgré le grand nombre de feuilles et de fruits parasités examinés pendant la période du mois de juillet jusqu'au mois de février, pu retrouver la forme périthécienne dans ces préparations.

Il nous a semblé très probable que le parasite passe l'hiver sous une forme autre que celle des souches conidiennes, étant donné la fragilité de ces organes vis-à-vis des facteurs physiques.

A la suite de ces réflexions, notre attention a été attirée au cours de nos recherches sur la grande fréquence de *Mercurialis perennis*, poussant sur les taillis et dans les lieux largement ombragés par les noyers. Les longues racines, rampant à la surface du sol, de cette Euphorbiée permettent au parasite de l'anthracnose du noyer de se perpétuer et de passer l'hiver d'une année à l'autre.

A partir du mois d'octobre, il se forme sur les jeunes stolons rampants à la surface du sol et venant en contact avec les feuilles et les péricarpes de noyer parasités et prématurément détachés, de petits points noirs, visibles à l'œil nu, disséminés sur toute la surface des jeunes racines.

Ces attaques des stolons de la mercuriale vivace doivent s'effectuer dès le mois de septembre, quand le mycélium a formé sur l'extérieur de la racine les plaques brunâtres, la végétation du parasite semble cesser pendant une certaine période, qui peut être courte ; si l'humidité est persistante ou si elle reprend, l'évolution des parties extérieures recommence et les petits corps globuleux noirâtres apparaissent : c'est la formation des périthèces. Ces appareils reproducteurs sont situés en profondeur du mycélium et souvent au niveau de l'assise subéreuse ; seul, leur col, assez long et d'un brun rougeâtre, sort des croûtes brunâtres sur la face supérieure des racines rampantes.

Ces périthèces apparaissent donc dès l'automne, mais ils ne mûrissent qu'au printemps. Ils ont la forme de bouteilles assez allongées, mesurant entre 270 μ et 500 μ environ, sur 80 à 200 μ de largeur. En automne, on ne constate à l'intérieur qu'une couche de tissu cellulaire à membrane mince et délicate. Cette couche de cellules passe l'hiver à l'état de vie ralentie ; quand le printemps vient, elle reprend une vie nouvelle et remplit l'intérieur des périthèces d'un tissu très abondant, dans lequel se développent les asques.

C'est à la fin d'avril et pendant le mois de mai que l'on trouve les périthèces mûrs, remplis d'asques bien développés ; ceux-ci ne sont pas entremêlés de paraphyses, ils se dirigent du fond du périthèce vers son sommet en repoussant une couche assez épaisse du parenchyme délicat situé au-dessus d'eux.

Ces asques sont à peu près cylindriques, amincis à leur partie inférieure et renferment chacun huit ascospores incolores, fusiformes, allongées, effilées aux deux extrémités et munies d'une cloison transversale, divisant la spore en deux cellules inégales, l'inférieure étant plus petite. Elles mesurent de 12 à 16 μ de longueur sur 4 à 6 μ de largeur.

L'extrémité supérieure de l'asque est formée par une sorte de

bouchon muni de deux papilles, qui sont séparées selon l'axe longitudinal par un très fin canal, constituant une soupape élastique, par laquelle les ascospores sont expulsées au moment de la dessiccation des périthèces après les temps pluvieux des mois d'avril et mai.

Chaque asque situé au fond du périthèce se gonfle et s'allonge par son extrémité à soupape dans l'intérieur du col du périthèce. Par l'influence du changement de l'humidité de l'atmosphère la soupape fait explosion et les ascospores sont lancées au dehors. Chaque fois les 8 spores d'un asque sont projetées d'un seul coup, comme on peut s'en convaincre en les recevant sur une plaque de verre.

Les ascospores germent facilement par un tube latéral, aussitôt après avoir été lancées hors du périthèce. D'habitude, seule la cellule supérieure, plus grande, germe, la cellule basale semble plutôt avoir un rôle nourricier pour favoriser la croissance et le pouvoir énergétique du jeune filament, auquel incombe le rôle d'infecter la feuille du noyer.

Sous le microscope, les asques prélevés dans un périthèce avant maturité et placés dans une gouttelette d'eau se fondent en gelée et disparaissent complètement, laissant les jeunes ascospores et la soupape de l'extrémité supérieure de l'asque, libres sur la lame.

Ces ascosporesensemencées sur notre milieu de jus de feuilles du noyer germent facilement et reproduisent aux mois de mai et juin un mycélium avec fructification conidienne, identique à ceux que nous avons obtenu en partant de prélèvements de feuilles ou de fruits du noyer.

Si on effectue l'ensemencement de ces ascospores seulement au mois d'octobre ou de novembre sur le même milieu et en prenant la précaution de cultiver à des températures de 15 à 18°, on obtient la formation d'un mycélium sensiblement analogue, fortement cloisonné, qui bientôt fait apparaître les premières dispositions à la création de périthèces. Ceux-ci ne mûrissent qu'au bout de quatre à six mois, à condition de veiller à l'état hygroscopique favorable de l'intérieur de la boîte de PÉTRI, au maintien de la température inférieure à + 20° et de remplacer après quatre mois environ le jus de noyer par une nouvelle addition de ce même jus.

Des essais expérimentaux de contamination des feuilles de noyer par les ascospores du champignon provenant de la mercuriale vivace, nous ont permis de poser le diagnostic définitif de l'origine et des relations de cet organisme à reproduction sexuée avec le parasite asexué de l'anthracnose des feuilles et des fruits du noyer.

Ces essais d'infection artificielle ont été effectués par contamination des feuilles du noyer à l'atmosphère libre, sur des arbres poussant dans la campagne même et par contamination de jeunes plants de noyer, cultivés sous la cloche dans le laboratoire.

D'autre part, des cultures sur dispositifs spéciaux et sur milieu spécifique approprié ont été pratiquées à partir des prélèvements de formes ascospores provenant de *Mercurialis perennis*. Nous avons ainsi pu réaliser la formation des formes sexuées à périthèces sur milieu cultural.

Ces expériences nous ont permis de fixer rigoureusement les propriétés de l'organisme isolé de *Mercurialis perennis*.

D'après nos constatations il ne semble plus douteux que l'antracnose du noyer est due à un champignon qui habite successivement sur deux plantes très différentes, il s'agit d'un champignon hétéroïque.

Par ses propriétés morphologiques et ses formes de reproduction, il s'agit d'un Ascomycète de la classe des *Pyrénomycètes*, famille des Sphériques, genre *Gnomonia* que nous proposons d'appeler définitivement : *Gnomonia leptostyla* (Ces. et de Not.) Klebahn.

Le nom donné jusqu'à présent au champignon imparfait : *Marsonia juglandis* (Lib.) Sacc. doit être complètement supprimé.

Ce cas d'un *Pyrénomycète* hétéroïque est très intéressant, puisqu'il nous a permis de tirer des conclusions sur la genèse de l'hétéroïsme des champignons parasites. Ces observations viennent à l'appui de la théorie de MAGNUS, qui prévoit l'existence initiale de la forme sexuée seule du champignon parasite. Cet organisme ne vivait que sur une seule plante-hospitalière donnée.

A une certaine période, le champignon a été amené, par des circonstances extérieures, à engendrer sa forme de reproduction asexuée.

A ce moment, le champignon ne peut plus accomplir l'ensemble de son cycle évolutif sur la même plante-hospitalière et se trouve obligé de transférer la génération sexuée sur une nouvelle plante de passage.

On se rend compte que cette théorie envisage initialement l'existence d'un stade autoïque et sexué, provisoire et passager, ayant à la suite de l'apparition de générations asexuées, pour des raisons physiques et biologiques, dû émigrer et devenant hétéroïque.

La plante-hospitalière initiale sert de support à la nouvelle génération asexuée, la plante-hospitalière de passage accueille la génération sexuée, la forme de résistance.

A la suite de ces constatations, nous avons été amenés à envisager les conséquences du parasitisme sur l'arboriculture du noyer et le problème de phytothérapie pour cet arbre.

L'antracnose du noyer diminue fortement la récolte des noix et la qualité des fruits et par conséquent de l'huile, si nécessaire actuellement. De ce fait, cette dernière est fortement dépréciée. Cette

maladie a sévi si gravement dans le département des Basses-Alpes que même la qualité du bois a été amoindrie à tel point que le noyer jadis si commun dans ce département, a presque disparu pendant de longues années.

Quant au traitement, nous sommes encore toujours pour ainsi dire réduits aux moyens prophylactiques. On peut les résumer, avec PRILLEUX, de la façon suivante :

« S'abstenir de planter, sous aucun prétexte, un arbre à la place où un autre a été détruit par la maladie et surtout dans le trou même d'où l'arrachement a été fait.

A l'arrachage de l'arbre atteint d'une de ces maladies, veiller à extirper minutieusement tous les débris de racines ; ils peuvent porter le mycélium du parasite qui peut y rester longtemps à l'état de vie latente et devenir l'origine d'un nouveau foyer d'infection.

Brûler soigneusement tous les débris et la végétation environnante, qui peuvent porter le mycélium ou les appareils de reproduction de résistance du parasite. Ecobuer le sol environnant les racines.

Si les noyers sont plantés en ligne, et que l'on veuille remplacer celui ou ceux disparus, attendre plusieurs années avant de replanter, pour laisser le temps aux parasites de disparaître par extinction ».

La plantation des noyers en massif est une condition désavantageuse, c'est dans ces cas que la contagion est la plus active. Il serait sans doute prudent de restreindre ce mode de culture. Pour les sols riches, il y a avantage à n'en pas multiplier le nombre, car le noyer, par ses longues racines latérales, son ombre épaisse, nuit aux récoltes qui l'entourent et favorise le développement des mauvaises herbes, telles que la mercuriale vivace.

Il est plus rationnel de le réserver pour les sols caillouteux, quoique assez profonds pour que ses racines puissent prendre l'extension convenable, sols plutôt maigres et dans lesquels les récoltes sont souvent peu rémunératrices.

Notre découverte de l'hivernage du *Gnomonia leptostyla* sur le *Mercurialis perennis* permettra d'envisager la suppression de cette plante au voisinage des plantations de noyer et aidera ainsi à combattre l'un des plus graves fléaux de cet arbre fruitier.

Le traitement pratique et curatif de l'anthracnose du noyer peut être réalisé par l'arrosage des arbres et du sous-terrain au moyen de la bouillie bordelaise. Ce traitement, pour être effectif, devrait être surtout préventif et généralisé pour chaque région contaminée.

Il sera de toute façon nécessaire de faire des essais sur une grande échelle dans ce sens et dans le domaine de la phytothérapie du noyer

en général, si l'on veut sauver sa culture, actuellement en forte décroissance dans notre pays.

A. SARTORY.

Jacques MEYER.

(Laboratoire de Bactériologie et de Cryptogamie de la Faculté
de Pharmacie, Clermont-Ferrand.)

**Sur une falsification ou un succédané éventuel du rhizome
d'*Hydrastis canadensis* L. : la racine de *Berberis laurina* Billb.
(Thunb.) ou herva (raiz) de Sao Joao du Brésil.**

En juillet 1938, l'un de nous reçut, de Rio de Janeiro, un extrait étiqueté « Extrait mou d'hydrastis du Brésil », afin de l'analyser et de vérifier s'il était conforme aux exigences de la Pharmacopée française de 1937.

Il s'agissait, en réalité, non d'un extrait mou, mais d'une préparation semi-liquide hétérogène, formée d'un magma résineux brun verdâtre, imbibé d'un liquide aqueux jaune verdâtre. L'odeur était faible, terreuse, ne rappelant en rien celle du rhizome d'hydrastis, la saveur douce, puis amère. Ce produit donnait avec l'eau un soluté trouble jaune verdâtre et, dans la solution filtrée, on pouvait caractériser facilement la berbérine, par quelques-unes de ses réactions colorées (eau de chlore, chloramine T...) ou de précipitation (sulfate, chlorhydrate). Sur le produit résineux, la teneur en eau était de 41 % et le dosage de l'« hydrastine », effectué selon la technique du Codex de 1937, donnait un chiffre moyen de 3,6 % rapporté à l'extrait sec.

Or, l'extrait ferme d'hydrastis doit contenir 6 % d'hydrastine. Ignorant le rapport existant entre le poids de la drogue mise en œuvre et celui de l'extrait obtenu, il était difficile de conclure sur la valeur exacte de la matière première.

Il était à remarquer, cependant, que si l'on pouvait isoler sans difficulté la berbérine à l'état de sulfate, les réactions du résidu alcaloïdique, considéré comme de l'hydrastine lors du dosage, n'étaient qu'à un très faible degré celles de cet alcaloïde.

De toute évidence, cet extrait ne pouvait être considéré comme issu d'un *Hydrastis*, mais d'une autre plante à berbérine et, en somme, que comme provenant d'une source de falsification de l'*Hydrastis canadensis*.

En 1939, sur notre demande, les Etablissements SILVA ARAUJO-

ROUSSEL de Rio de Janeiro (1) eurent l'amabilité de rechercher la plante dénommée « Hydrastis » au Brésil et surtout connue sous le nom vulgaire de *Herba de Sao Joao* et de nous en envoyer une dizaine de kilos.

L'herba de Sao Joao, ou plutôt la racine, est depuis longtemps utilisée dans son pays d'origine comme médicament fébrifuge en médecine populaire, principalement dans l'Etat de Minas Geraes et pour teindre en jaune certains tissus par les paysans des Etats du Sud du Brésil.

Cette plante a été identifiée à une Berbéridacée : *Berberis laurina* Billb. (Thunb.). Elle est très répandue dans les Etats de Parana, Santa Catharina et Rio Grande do Sul. D'après A. G. EICHLER [7], à qui l'on doit la magistrale description des Berbéridacées dans la *Flora brasiliensis* de DE MARTIUS, on la rencontrerait du Minas Geraes à l'Uruguay.

Le *Berberis laurina* Billb. est un arbrisseau ne dépassant guère la taille d'un homme ; il porte des épines tripartites. On le rencontre isolé ou en petits peuplements dans la campagne ou à la lisière de la forêt. Une minutieuse description botanique de cette espèce figure dans la *Flora brasiliensis*, ainsi qu'une excellente représentation graphique, que nous reproduisons ici (fig. 1), nous dispensant d'en donner une description détaillée.

En 1933, O. DE ALMEIDA COSTA et R. DIAS DA SILVA [4], reprenant et étendant, dans une certaine mesure, les recherches antérieures très sommaires de MARTIUS, Th. PECKOLT et J. DOMINGUEZ (2) qui avaient caractérisé la berbérine dans ce végétal, rapportent une brève analyse chimique de la poudre de racine dont voici les principaux résultats :

En % :

Glucides totaux	21,8
Tanoides	5,4
Hydrastine	1
Berberine (d'après l'extrait alcoolique).	2,5
Azote total	1,1
Protides totaux	7,2

L'hydrastine et la berbérine auraient été isolées en suivant la méthode de DRAGENDORFF et de SCHLAGDENHAUFFEN, et l'hydrastine dosée selon le procédé volumétrique de la Pharmacopée brésilienne de 1926.

La présence simultanée d'hydrastine et de berbérine incite les auteurs brésiliens à conseiller l'emploi de cette Berbéridacée en

1. Nous adressons nos sincères remerciements à M. le Dr GUÉDON, directeur de ces Etablissements, pour l'aide amicale qu'il ne cesse de nous apporter dans l'étude des plantes médicinales du Brésil.

2. Nous n'avons pu retrouver les mémoires originaux de ces auteurs.



FIG. 1. — *Berberis laurina* Billb. (Thunb.), d'après MARTIUS.
Flora brasiliensis. Vol. XIII. Pars. 1.

remplacement du rhizome d'*Hydrastis canadensis* L., produit d'importation dont le prix d'achat est très élevé. Ils préconisent, de plus, l'utilisation industrielle de ce végétal soit pour la teinture, soit pour l'extraction de la berbérine.

En 1934, A. DE ALMEIDA COSTA et R. DIAS DA SILVA incorporent leur mémoire dans une note de L. GURGEL sur l'anatomie et l'histologie de cette Berbéridacée et ces trois auteurs font une publication

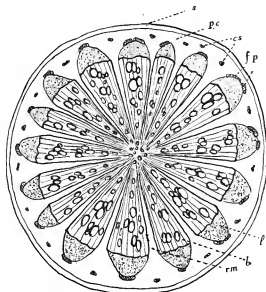


FIG. 2. — Racine de *Berberis laurina* Billb. (Thunb.) [section transversale].
s., suber; p. c., parenchyme cortical; c. s., cellules scléreuses; f. p., fibres péri-cycliques; L., tissu criblé; b., bois; r. m., rayon médullaire.
(Grossissement : 10 diamètres).

commune [2], reproduite dans le numéro de juin 1935 de la *Revista da Flora medicinal* [8].

La drogue reçue au laboratoire en 1939 est formée de fragments entiers ou sectionnés de 4 à 8 cm. de long sur 1 à 2 cm. de large ; la partie externe, peu adhérente, est gris brun cendré, et la partie interne jaune verdâtre.

Des coupes transversales ont été pratiquées dans des racines, des tiges et des rhizomes entiers, de 1 cm. de diamètre. Les caractères observés sont ceux décrits pour les Berbéridacées et en tous points semblables à ceux rapportés par L. GURGEL. Le travail de notre confrère ayant surtout porté sur les tiges, nous ne donnons ici que la description des coupes de la racine et du rhizome.

Racine (schéma fig. 2). — La coupe est nettement cylindrique. Le

suber (s.) est peu développé. Le parenchyme cortical (p. c.), relativement réduit, est formé de cellules grossièrement rectangulaires aplaties dans le sens tangentiel. On y rencontre quelques cellules scléreuses (c. s.), à lumen assez étroit et à parois canaliculées, disposées en files tangentielles et relativement plus fréquentes dans la partie externe.

Des fibres péricycliques (f. p.) en petit nombre forment des amas le plus souvent localisés au sommet des cônes libériens.

L'appareil conducteur est constitué par un cercle de faisceaux libéro-ligneux séparés par des rayons médullaires (r. m.) de deux types :

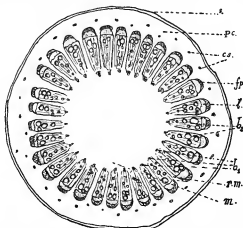


FIG. 3. — Rhizome de *Berberis laurina* Billb. (Thunb.) [section transversale].

s., suber; p. c., parenchyme cortical; c. s., cellules scléreuses; f. p., fibres péricycliques; l., tissu criblé; b., bois secondaire; b., bois primaire; r. m., rayon médullaire; m., moelle.

(Grossissement : 10 diamètres).

très étroits bi- ou trisériés, alternant avec d'autres trois ou quatre fois plus larges. Ces rayons s'épanouissent en éventail au niveau de la région libérienne (l.), accusant d'une façon très marquée les cônes libériens, eux-mêmes très allongés dans le sens radial.

Le bois secondaire (b.) est formé de gros vaisseaux diversement associés et accompagnés d'un parenchyme ligneux fortement sclérifié.

Des vaisseaux de bois primaire sont nettement visibles au centre de la racine.

Sur des échantillons plus âgés, atteignant plus de 2 cm. de diamètre, on peut distinguer, dans le liber, des bandes concentriques de fibres fortement sclérifiées et entre les cônes libériens, au niveau de l'épanouissement des rayons médullaires, des amas de cellules scléreuses. De plus, le bois secondaire comporte des îlots de fibres très épaissies.

Rhizome (schéma fig. 3). — La section est sensiblement circulaire.

Le suber (s.) est relativement mince, s'exfoliant très facilement. Dans le parenchyme cortical (p. c.) on distingue, comme dans la racine, quelques cellules scléreuses (c. s.).

Le pachyte discontinu est constitué par des faisceaux libéro-ligneux régulièrement disposés sur un seul cercle, séparés entre eux par des rayons médullaires (r. m.) bi- ou trisériés.

Les cônes libériens (l.) sont coiffés de quelques fibres péri-cycliques (f. p.).

A la partie terminale du bois secondaire (b_2), on distingue très nettement quelques vaisseaux de bois primaire (b_1) unis par du parenchyme cellulosique.

Au centre, il existe une moelle très développée, occupant plus de la moitié de la coupe, formée de cellules polyédriques légèrement sclérifiées et remplies d'amidon.

Sans distinguer entre le rhizome et la racine, nous avons préparé une poudre et avec celle-ci, conformément aux exigences de la Pharmacopée française pour le rhizome d'hydrastis, un extrait fluide « à poids égal ».

Les déterminations suivantes ont été exécutées :

a) *Sur la poudre :*

Eau pour 100 : 7,32 — 7,18, soit en moyenne	7,25
Hydrastine pour 100 (selon la Pharmacopée de 1937)	1,14 — 1,13
Hydrastine pour 100 (sans ajouter d'éther de pétrole).	1,30

b) *Sur l'extrait fluide :*

Extrait sec pour 100	7,5
Hydrastine pour 100	0,82

Tous les résidus alcaloïdiques, faiblement colorés en jaune brunâtre et considérés comme de l'hydrastine selon la technique pondérale valable pour l'hydrastis, ne donnent que très faiblement les réactions de cet alcaloïde. C'est ainsi que la fluorescence bleue, obtenue par oxydation permanganique en milieu sulfurique dilué, est à peine visible à la lumière du jour, mais cependant très nette en lumière ultraviolette sous un écran de Wood.

Par contre, la poudre comme l'extrait fluide présentent les réactions typiques de la berbérine.

Extraction des alcaloïdes. — En présence de ces faits, l'extraction des alcaloïdes a été tentée. On a traité deux lots de 400 gr. de poudre grossière.

Les alcaloïdes sont déplacés par trituration avec de l'ammoniaque, la poudre ainsi humidifiée est ensuite longuement épuisée à l'éther dans un appareil de SOXHLET. La solution étherée jaune clair, présentant une fluorescence bleue, est concentrée par distillation et

épuisée à plusieurs reprises par de l'acide chlorhydrique à 10 %, puis à l'eau.

Les solutions aqueuses acides réunies sont traitées par l'ammoniaque en présence d'éther qui s'empare des bases alcaloïdiques ainsi purifiées. Les solutions éthérées jaune clair sont déshydratées par agitation avec du sulfate de sodium anhydre, filtrées, puis distillées à sec.

On obtient ainsi un faible résidu rougeâtre, à odeur de « lessive », que l'on dessèche dans le vide en présence d'anhydride phosphorique. Dans chaque cas, ce résidu est inférieur à 2 gr., soit inférieur à 0,50 %.

Le résidu du *premier lot* est repris par le minimum d'alcool à 96° à chaud, puis placé, après dissolution, à la glacière. Aucune cristallisation n'est observée. On ajoute alors de l'eau, qui provoque un abondant précipité blanc ; on centrifuge. Le culot blanc est repris par l'alcool à 96° et précipité à nouveau par l'eau, centrifugé et desséché dans le vide phosphorique.

Ce précipité blanc donne faiblement la réaction de fluorescence bleue par le permanganate de potassium en milieu sulfurique. Il a été impossible jusqu'alors d'en préparer un tartrate ou un picrate cristallisé.

Les solutions-mères hydro-alcooliques laissent déposer à la longue et à la glacière une poudre microcristalline donnant la réaction de fluorescence et présentant un point de fusion peu net vers 130° (l'hydrastine pure fond à 132° dans les mêmes conditions et n'amène pas de dépression du point de fusion du mélange).

Le résidu du *deuxième lot* est mis en solution dans l'éther anhydre. Cette solution refroidie dans la glace est traversée par un courant de gaz chlorhydrique desséché. Il se précipite rapidement un chlorhydrate blanc. Lorsque le précipité n'augmente plus, on essore rapidement. Le chlorhydrate obtenu, très hygroscopique, se colore très vite en jaune à la lumière du jour. Ce n'est pas du chlorhydrate d'hydrastine. Il faut le conserver dans le vide sulfurique, à l'abri de la lumière.

Les deux lots de poudre, traités comme il vient d'être décrit, sont ensuite neutralisés, puis épuisés à chaud par l'acide acétique dilué. Les solutions filtrées sont concentrées à un faible volume et précipitées par l'acide sulfurique dilué. Du sulfate obtenu, purifié, on retire facilement 2 gr. de sulfate de berbérine, soit 0,50 % en sulfate.

Les résultats indiqués par les auteurs brésiliens, en ce qui concerne les pourcentages, et la présence d'hydrastine, n'ont donc pas été retrouvés. Nous avons cependant opéré avec la même espèce végétale, mais avons-nous traité des plantes du même âge et les mêmes organes ?

Il demeure certain que la méthode pondérale de dosage de l'hydrastine de la Pharmacopée française, comme la méthode volumétrique de la Pharmacopée brésilienne, ne s'appliquent pas au *Berberis laurina* Billb. et que ce que l'on nomme « hydrastine » n'est pas de l'hydrastine. Si cette plante en renferme, c'est à l'état de traces ; d'ailleurs, à part l'*Hydrastis*, qui est une Renonculacée, aucune des plantes connues pour renfermer de la berbérine ne contient d'hydrastine.

Voici à titre documentaire, la répartition, dans les différentes familles, des plantes à berbérine. Ce tableau a été dressé à l'aide des données fournies par R. TRUHAUT [13] dans son manuscrit relatif aux « Plantes à berbérine », et par T. A. HENRY [9].

RENONCULACÉES : *Coptis japonica* Mak., *C. occidentalis* Salisb.,
C. Teeta Wall., *C. trifolia* Salisb.

Hydrastis canadensis L., *H. lonadensis*.

Xanthorrhiza apiifolia L'Hérit.

Delphinium camptocarpum Fisch. et Meyo., *D. saniculaefolium*
Boiss (?).

BERBÉRIDACÉES : *Berberis aetnensis* Presl, *B. buxifolia* Lam.,
B. Darwinii Hook., *B. glauca* D. C., *B. nervosa* Pursh, *B. laurina* Billb., *B. heteropoda* Schrenck, *B. Thunbergii* D. C.,
var. *Maximowiczii*, *B. vulgaris* L.

Mahonia aquifolium Nutt., *M. philippinensis* Nutt.

Nandina domestica Thunb. *N. tomentosa* (?).

Leontice Leontopetalum L. (?).

MÉNISPERMACÉES : *Arcangelisia flava* L., *A. lemniscata* Becc. (?).

Coscinium fenestratum Colebr.

Tinospora Rumphii, *T. cordifolia* Miers (?), *T. Teyssmanii*,

T. crispa Miers [5].

ANONACÉES : *Caelocline polycarpa* D. C. (*Xylopi polycarpa* Oliv.).

PAPAVÉRACÉES : *Argemone alba* Lestib., *A. mexicana* L. (?).

Chelidonium majus L.

Meconopsis cambrica Vig. (?).

RUTACÉES : *Evodia meliifolia* Benth.

Phellodendron amurense Rupr.

Toddalia aculeata Pers.

3. En se servant de réactions microchimiques, G. KLEIN et H. BARTOSCH [10] n'ont pas retrouvé la berbérine dans cette espèce. D'ailleurs, M^{lle} L. Beauquesne [3] n'a pu identifier la berbérine dans la racine du *Tinospora Bakis* Miers.

Xanthoxylon caribæum Lam., *X. carolinianum* Lam., *X. alatum* Stend., *X. piperitum* D. C.

Zieiria lanceolata R. Br. ? et *Z. octandra* Sweet ?

CÉLASTRACÉES : *Oriza japonica* Thunb. ?

Remarquons qu'il y a lieu d'ajouter *Berberis laurina* Billb. (Thunb.) à la liste des drogues susceptibles de falsifier l'*Hydrastis* (Em. PERROT et V. GATIN [42] ; G. BLAQUE et J. MAHEU [4]).

En 1940, Virgilio LUCAS [41], sans apporter de nouvelles preuves de la présence de l'hydrastine, a encore préconisé cette plante comme succédané de l'*Hydrastis canadensis* L. et demandé son inscription à la Pharmacopée brésilienne. Notre confrère mentionne que, selon une thèse soutenue en 1934 devant la Faculté de Médecine de l'Etat de Parana, le Dr JUVENAL COELHO [6] aurait conclu à l'identité des actions pharmacodynamiques de l'*Hydrastis* et de l'Herba de Sao Joao.

Nous reviendrons sur ce point, avec la collaboration de P. GLEY.

CONCLUSIONS : L'herva (ou raiz) de Sao Joao : *Berberis laurina* Billb. (Thunb.) est une Berbéridacée relativement riche en berbérine, très pauvre sinon dépourvue d'hydrastine, renfermant d'autres alcaloïdes non encore identifiés. Elle ne saurait être considérée, en dehors de l'emploi, d'ailleurs très intéressant, sous son propre nom, que comme une falsification du rhizome d'*Hydrastis canadensis* L.

M.-M. JANOT,

R. GOUTAREL,

(Travail du Laboratoire de Pharmacie galénique
de la Faculté de Pharmacie de Paris. Professeur : A. GORIS.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALMEIDA COSTA (O. de) et DIAS DA SILVA (R.). Composição química da « Raiz de S. João » *Berberis laurina* Billb. (Thunb.). *Rev. Soc. Bras. Química*, 1933, 4, p. 199-201.
- [2] ALMEIDA COSTA (O. de), DIAS DA SILVA (R.) et GURGEL (L.). Estudo anatomico, histologico e quimico da *Berberis laurina*. *Boletim Assoc. Bras. Farm.*, 1934, 45, p. 11.
- [3] BEAUQUESNE (Mlle L.). Recherches sur quelques Ménispermacées médicinales des genres *Tinospora* et *Cocculus*. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1937.
- [4] BLAQUE (G.) et MAHEU (J.). Les falsifications actuelles de l'« *Hydrastis canadensis* ». *Bull. Sc. pharmacol.*, 1926, 33, p. 375-384.
- [5] BOORSMA (W. G.). Onderzoek naar de Plantenstoffen van Nederlandsch-Indië. *Meded. int. Stands Plant.*, 1902, 52, 32-43.
- [6] COELHO (J.). Pharmacodynamica da Herva de Sao Joao e do *Hydrastis canadensis*. *Thèse Doct. Méd. Parana*, 1934 (in V. LUCAS)
- [7] EICHLER (A. G.). Berberidaceae, in : Martii Flora Brasiliensis, 1864, vol. XIII, pars I, p. 229-234 et planche LII, p. 228.
- [8] GURGEL (L.), ALMEIDA COSTA (O. de) et DIAS DA SILVA (R.). *Berberis laurina*

- billb. (Thunb.). Berberidaceae (Estudo anatomico, histologico e quimico). *Rev. Flora medicinal*, 1935, 4, p. 447-461.
- [9] HENRY (T. A.). The plant alkaloids, 3^e édit., London, 1939, p. 335-337.
- [10] KLEIN (G.) et BARTOSCH (H.). Der mikrochemische Nachweis der Alkaloide in der Pflanze. V. Der Nachweis von Berberin. *Oesterr. bot. Zeitschr.*, 1928, 77, p. 6-12.
- [11] LUCAS (Virgilio). Notas sobre uma planta brasileira succedanea do *Hydrastis canadensis* (sic). *A Gazetta da Pharmacia*, avril 1940, n^o 96, 2, p. 1-22.
- [12] PERROT (Em.) et GATIN (M^{me} V.). *L'Hydrastis canadensis*, Notice n^o 2 des Travaux de l'Office national des Matières premières végétales. Paris, 1920 (32 pages).
- [13] TRUBAUT (R.). Les plantes à Berbérine. Manuscrit couronné du Prix Mémén, 1932. (Bibliothèque de la Fac. de Pharm. Paris.)

Deux huiles de foie de poissons utilisables actuellement (1).

Depuis plus d'un siècle, on prescrit de l'huile de foie de morue aux enfants menacés de rachitisme. Dès qu'on eut reconnu dans cette huile la présence en abondance de vitamine A nécessaire pour la croissance et de vitamine D antirachitique, on expliqua ainsi ses effets préventifs et thérapeutiques.

D'autres poissons peuvent aussi fournir des huiles efficaces ; des Gadidés, tels que le colin, l'églefin, le lieu, la lingue, la lotte, le merlu ; des Pleuronectes divers : carrelet, turbot, flétan, le saumon, les thons et le poisson-épée ; et aussi les squales et les raies dont le foie très volumineux est riche en huile renfermant une forte proportion d'insaponifiable, constitué en partie par des carbures d'hydrogène.

Seuls, les foies de morue et de flétan ont donné lieu jusqu'ici, en France, à des exploitations industrielles.

Devant la pénurie actuelle des approvisionnements et dans la crainte de carences causées par le ravitaillement strict des matières grasses, il apparaît nécessaire de recourir à toutes les sources possibles d'huiles de foies de poissons et de recueillir tous les foies qui sont habituellement jetés au moment où l'on vide les poissons à bord des chalutiers et des barques de pêche ou dans les criées et les magasins des mareyeurs.

C'est ce que vient de prescrire une loi du 17 septembre 1940, édictée sur l'avis du Collège des Experts.

Toutefois, il conviendrait de savoir ce qu'on peut espérer obtenir de chaque espèce de poisson, en chaque saison, dans chaque région de pêche et dans chaque port, et aussi de fixer dès maintenant les meilleures techniques pour la récolte des foies, leur conservation et

1. Note présentée à la Société de Pharmacie de Paris, séance du 6 novembre 1940.

leur traitement. Souvent, les huiles ont été analysées par des chimistes qui n'avaient pas mesuré, pesé, ni même vu les poissons dont provenaient les échantillons soumis à leurs analyses, si bien que le calcul des rendements est inconnu pour beaucoup d'espèces et tout jugement sur leur valeur économique impossible.

Sans qu'on puisse, dans les circonstances présentes, réunir une documentation complète et précise, nous venons, à titre d'exemple, d'examiner deux poissons qui nous paraissent devoir retenir l'attention par leur abondance et la richesse en vitamines des huiles de leurs foies. Le premier est un Thunnidé, le *germon* (*Germo alalunga* Gmelin), le second est un Sélacien, la *peau bleue* (*Carcharias glaucus* L. = *Prionace glauca* L.).

LE GERMON.

La pêche du *germon* ou *thon blanc* se pratique à la ligne, à bord de dundees à voiles ou à moteur, de fin juin à octobre, dans l'Atlantique, au large du Golfe de Gascogne, de l'Espagne à l'Irlande.

Elle a donné lieu en ces dernières années à plusieurs monographies : LEGENDRE, 1934, 1936 ; KREBS, 1936 ; Robert MÜLLER, 1937.

Les apports annuels dans les ports français approchaient 10.000 tonnes avant la guerre, dont moitié pour le seul port de Concarneau.

Le poisson est vidé aussitôt hissé à bord et les viscères, foie compris, sont rejetés à la mer.

Dès 1930, SIGNE et Sigval SCHMIDT-NIELSEN annonçaient l'abondance de la vitamine D dans l'huile extraite du foie du thon rouge (*Thunnus thynnus*). En 1933, TOOMIYAMA signala que l'huile de foie du thon japonais (*T. orientalis*), recueillie au printemps, guérit aussi la déficience en vitamine A.

En 1934, LOVERN extrait du foie de *T. thynnus* 25 % d'huile riche en vitamine A (1.927 à 2.724 unités bleues ; 40.000 à 56.000 U. I.). TRUESDAIL et CULBERTSON trouvent la vitamine D en abondance dans le foie de *Necthunnus macropterus* ; DAINER, von WERDER et MOLL séparent du foie de thon la vitamine A, sans altérer la vitamine D à laquelle ils reconnaissent toutes les propriétés de l'ergostérol irradié et de la vitamine D de l'huile de foie de morue.

En 1936, BIFANO compare les teneurs en matières insaponifiables et en vitamine D des foies de *T. thynnus* pêchés sur les côtes d'Espagne et d'Italie ; NERACHER et REISCHTEIN arrivent à concentrer la vitamine D des foies de thon dans un produit contenant jusqu'à 5.000 unités internationales ; BROCKMANN part d'une huile de foie de thon contenant 80 U. I., la concentre à 6.700 U. I. et finit par obtenir une vitamine D, cristallisée.

En 1937, DAVIES et FIELD trouvent la vitamine A dans l'huile de foie du thon d'Australie (*T. Maccovi*) ; BILLS, MASSENGALE et HALL consta-

tent dans l'huile du foie de thon de Californie (*T. thynnus*) des variations d'efficacité qu'ils attribuent à la présence de plusieurs formes de vitamine D.

En 1938, DONTCHEFF et LEGENDRE, après avoir rappelé ces travaux, analysent la composition chimique et la valeur alimentaire du germon et ils signalent que le foie contient environ 67 % d'eau et 10 % de lipides séparables, par l'éther, à l'appareil de SOXHLET.

Depuis, les recherches n'ont pas cessé sur l'huile des Thunnidés.

AGENO et INCHIOSTRI (1937) ont trouvé dans celle du thon rouge entier une provitamine A, BROCKMANN et BUSSE (1938, 1939) ont identifié la vitamine D du foie de thon avec celle du flétan et ont donné la composition de leur produit cristallisé : $C_{27}H_{44}O$.

Dès 1938, nous avons envisagé ensemble, sur place, à Concarneau, la possibilité de recueillir les foies de germon et de les traiter en vue de l'extraction de l'huile. Dès octobre 1939, l'un de nous signalait au Centre national de la Recherche scientifique appliquée l'intérêt de cette question, en raison de la prévision d'une pénurie d'huile de foie de morue pendant la guerre. Rien ne fut organisé pour la campagne de pêche de 1940 et les foies ont continué d'être jetés à la mer comme par le passé.

Nous avons cependant pu obtenir de patrons pêcheurs quelques poissons non vidés, pris pendant le voyage de retour et conservés un ou deux jours en chambre froide avant d'être mis en œuvre. Nous donnons ici les indications qu'ils nous ont permis d'acquérir.

Il paraît improbable que les pêcheurs apprennent à séparer le foie, plus ferme et plus homogène, des appendices pyloriques de même couleur brune, plus volumineux, plus mous et striés ou foliacés en surface, si bien qu'on ne pourra recevoir que les deux organes mélangés.

Sur quatre germons, nous avons noté la longueur et le poids du poisson non vidé, puis séparé le foie et les appendices pyloriques.

Nous avons obtenu les données suivantes :

	I	II	III	IV
Longueur totale en centimètres.	76	81	80	74
Poids du poisson, en grammes .	5.900	7 900	5.950	4.800
Poids du foie, en grammes . . .	63	100	86	68
Poids des appendices pyloriques.	107	130	118	111
Foie et appendices réunis. . . .	170	230	204	179

Le poids du foie seul représente donc un peu plus de 1 % du poids du corps et celui des appendices pyloriques un peu moins de 2 %; leur réunion fait environ 3 %.

Nous avons, sur l'ensemble foie + appendices pyloriques des deux

premiers germans et sur les foies des deux derniers, pratiqué le séchage à l'étuve à 100°, suivi d'une extraction des lipides à l'éther dans un appareil de SOXHLET. Les huiles obtenues, épaisses, noirâtres, ont été examinées quelque temps après au vitamètre de HILGER pour le dosage spectrophotométrique de la vitamine A sur la longueur d'onde $\lambda = 3280$.

	FOIE et appendices pyloriques	FOIE SEUL
Teneur en eau, %	70,21	68,21
Lipides, %	7,91	8,54
Indice d'acidité	1	1
Indice de saponification	178	184
Indice d'iode (Codex 1937)	53	57
Vitamine A en U. I. par gramme	19.470	24.700

A supposer qu'on puisse ramasser la totalité des foies et des appendices pyloriques de toute la pêche française de germans et que celle-ci atteigne le tonnage des dernières années, on disposerait donc chaque année de 300 tonnes d'organes (dont 100 de foies) et on pourrait en extraire un peu moins de 10 % d'huile, soit au maximum 30 tonnes d'huile médicinale à environ 20.000 U. I. par gramme.

Le thon rouge, dont on apporte quelque 600 tonnes dans les ports français de la Méditerranée, ajouterait peu à cette ressource.

LA PEAU BLEUE.

La peau bleue (*Carcharias glaucus* L. = *Prionace glauca* L.) est un Sélacien de taille moyenne dont la longueur varie de 1 à 3 m. et quelquefois plus. La plupart des individus que les pêcheurs apportent à terre ont de 1 à 2 m. C'est un animal vorace qui se jette sur un grand nombre de proies vivantes. L'un de nous a trouvé dans son estomac les restes les plus divers de Poissons, de Crustacés, sans parler d'un oiseau de mer et d'hameçons de toutes tailles. C'est probablement le « Béluga » qui déchire les filets des sardiniers en venant y cueillir les poissons déjà maillés. L'espèce est commune sur nos côtes et on la trouve fréquemment sur les marchés en toutes saisons. Sa chair est peu estimée et ce n'est guère qu'en temps de pénurie de poissons que les mareyeurs consentent à l'acheter. L'animal est vidé avant d'être expédié et le foie, très développé comme chez tous les squales, est jeté aux déchets.

Le peu de valeur de ce poisson fait qu'il ne figure pas dans les statistiques de pêche et qu'on ne peut savoir le tonnage apporté.

Lorsqu'on recueille des peaux bleues de diverses tailles et qu'on en pèse le foie, on constate que celui-ci croît avec la taille, comme

Em. ANDRÉ l'avait signalé en 1927. Voici les résultats de quelques déterminations :

LONGUEUR du poisson en centimètres	POIDS du poisson en grammes	POIDS du foie en grammes
105.	»	273
115.	4.100	137
120.	6 200	300 (1)
130.	7.000	310
150.	»	565
150.	»	833
170.	11.300	600 (1)
180.	20.400	1.700
180.	»	2.200
200.	»	1.780
290.	»	11.000 (1)
295.	»	2.890
295.	»	4 580
350.	»	11.000 (1)

En s'accroissant, le foie s'appauvrit en eau et s'enrichit en lipides, comme l'indiquent les nombres suivants :

Longueur du poisson, en centimètres..	115	180	200
Teneur du foie en eau, %	76,83	37,13	»
Teneur du foie en lipides, %	4,72	29,0	31,8

D'ailleurs, les foies des individus de moins de 150 cm., hachés fin et laissés au repos à froid, ne laissent pas sourdre sensiblement d'huile par gravité, tandis que ceux des animaux de plus grande taille, traités de même se séparent en deux couches dont la supérieure, huileuse, ambrée et de faible odeur, représente près du tiers du volume total.

En 1927, ANDRÉ, ayant observé les mêmes faits à Concarneau sur la même espèce et sur quelques autres, avait admis une corrélation entre le développement du foie et celui des glandes génitales.

Les données déjà anciennes rassemblées par MARCELET montrent que cette huile possède une densité de 0,910 à 0,929, un indice d'iode de 90 à 138 et qu'elle renferme de 10 à 21 % d'insaponifiable. En 1938, ADAMSON, EVERS et SMITH ont relevé un indice d'iode de 68 et 20,1 % d'insaponifiable.

Nous n'avons pas trouvé de renseignements sur la teneur en vitamines de l'huile de foie de *Carcharias glaucus*, mais, dès 1932, KAWAI et YOSHIDA, étudiant un Sélacien des mers du Japon, *Squalus wakiyea*, notaient la richesse de l'huile de foie en vitamine A et sa pauvreté relative en vitamine D. Depuis, ASENJO et ses collaborateurs, opérant à Porto-Rico sur un grand Sélacien (*Carcharinus* sp.) et une petite peau bleue (*Carcharias milberti*), ont retrouvé dans l'huile de foie

1: Déterminations d'ANDRÉ, 1927.

les deux vitamines, ainsi que PUGSLEY opérant sur *Squalus sucklii* de la côte pacifique des Etats-Unis.

Nous avons extrait l'huile de foie de deux *Carcharias glaucus* apportés par des pêcheurs à Concarneau.

Le premier mesurait 2 m. et son foie pesait 1.780 gr. Celui-ci fut haché, puis séché à l'étude à 100° jusqu'à poids constant. Il perdit ainsi 37,13 % d'eau. L'épuisement de la matière sèche à l'éther donna 29,8 % de lipides, ayant l'aspect d'une huile fluide et noire présentant les caractères suivants :

Indice d'acidité	2,2
Indice de saponification	179
Indice d'iode (Codex 1937)	53
Vitamine A en U. I., par gramme	3.500

Le second mesurait 1 m., 80 et son foie pesait 2.200 gr. Le foie, haché aux ciseaux, fut mis à égoutter sur un papier filtre spécial. On obtint ainsi 31,8 % d'une huile fluide, blond clair, laissant déposer un flocculat blanc présentant les caractères suivants :

Indice d'acidité.	2,8
Indice de saponification	196
Indice d'iode (Codex 1937)	53
Vitamine A en U. I., par gramme	320

De ces quelques données, on peut conclure que le foie des *Carcharias glaucus* d'une taille supérieure à 1 m., 50 représente au moins 10 % du poids du corps. Il peut fournir au moins 30 % d'huile dont la teneur en vitamine A dépend largement du mode d'extraction. Ces observations sont vraisemblablement valables pour tous les Sélaciens adultes : squales et raies, dont on pourrait extraire une huile active si l'on en ramassait les foies.

L'extraction de la vitamine A dans les huiles de poissons peut s'effectuer par distillation de l'huile sous pression réduite.

Sans employer les méthodes basées sur la préparation de l'insaponifiable qui donnent un rendement assez faible, la distillation dans un vide poussé permettrait d'obtenir des produits extrêmement riches en vitamine A.

D^r R. LEGENDRE,

Laboratoire d'Océanographie
du Collège de France, Concarneau.

Ch. LORMAND,

Laboratoire national de Contrôle
des Médicaments, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- AGENO (A.) et INCHIOSTRI (A.). *Atti Soc. med. chirg. Padova*, 1937, 15, p. 391.
 ANDRÉ (E.). *C. R. Ac. Sc.*, 1937, 184, p. 901.
 ASEÑO (C. F.), COOK (D. H.) et AXTMAYER (J. H.). *Puerto Rico Journ. publ. Health and trop. Med.*, 1937, 12, p. 358.

- ASENJO (C. F.), DALMAN (L. M.) et AXTMAYER (J. H.). *Ibid.*, 1935, **44**, p. 158.
 BROCKMANN (H.) et BUSSE (A.). *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1937, **249**, p. 176 ; 1938, **236**, p. 252 ; *Naturw.*, 1938, **26**, p. 122.
 DONTCHEFF (L.) et LEGENDRE (R.). *Rev. Trav. Off. Pêches mar.*, 1938, **41**, p. 447 (Bibliographie).
 LEGENDRE (R.). *Le Poisson. Actualités scientifiques et industrielles*, HERMANN, Paris, 1938.
 LEGENDRE (R.). *Ann. Inst. Océanogr.*, 1934, **14**, p. 247 ; 1936, **16**, p. 1 ; 1940, **20**, p. 127 ; *Rev. scient.*, 1936, **74**, p. 266.
 MARCELET (H.). *Les huiles d'animaux marins*. BÉRANGER, Paris, 1924.
 PUGSLEY (L. I.). *Progr. Rep. Pacific Biolog. Stat.*, 1937, n° 31, p. 3 ; 1937, n° 34, p. 3 ; 1938, n° 35, p. 7.

Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphrosulfonates (*suite*) [7].

II. L'ACTION DU CAMPHRE EST-ELLE DUE A LA PRODUCTION PAR L'ORGANISME D'UN DÉRIVÉ D'OXYDATION DE CE MÉDICAMENT ?

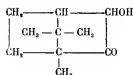
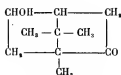
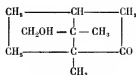
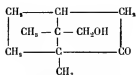
Nous avons déjà signalé que H. HANDOVSKY (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **99**, p. 117), après avoir observé que la perfusion du cœur avec du camphre, en solution très faible, provoque d'abord une diminution de l'activité cardiaque, puis, seulement dans une deuxième phase, une amélioration de cette activité, avait émis l'idée que le camphre détermine peut-être la formation, dans le cœur, d'une substance qui améliore le fonctionnement et dont la formation exige un certain temps. Cet auteur avait même, dans quelques cas, en retirant le liquide d'un cœur isolé, intoxiqué par le camphre et spontanément rétabli, constaté une amélioration du fonctionnement d'un autre cœur, normal.

Mais ce furent surtout deux auteurs japonais Kenzo TAMURA et Gyo-kujo KIHARA (*Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935, **52**, p. 326) qui étudièrent l'hypothèse de la formation par l'organisme, au bout d'un certain temps, d'une substance dérivée du camphre et qui serait le véritable principe actif, ayant en particulier une nette action stimulante sur le cœur.

Partant du fait découvert par SCHMIEDEBERG et MEYER (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1879, **3**, p. 442) que le camphre se transforme en un produit d'oxydation qui subit la conjugaison glycuronique et s'élimine, ainsi conjugué, par la voie urinaire, les auteurs japonais ont, à la suite des auteurs précédents, par hydrolyse du composé glycuro-

(*) Voir *Bull. Sc. pharmacol.*, 1941, **48**, p. 5, 71 et 155.

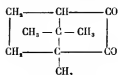
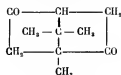
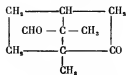
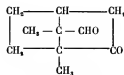
nique, préparé un produit solide, le camphérol (*Proceed. Imp. Acad. Tokyo*, 1927, **3**, p. 567). Après avoir constaté que ce produit non seulement fait montre d'un point de fusion mal défini, mais encore ne produit aucun effet constant sur le cœur, ils ont, avec l'aide de ASAHINA et ISHIDATI (*Ber.*, 1928, **64**, p. 533 ; 1931, **64**, p. 188) retiré du camphérol quatre substances, l'*o.* et le *p.* et les deux π -hydroxycamphres (*cis* et *trans*).

*o.* hydroxycamphre.*p.* hydroxycamphre.*trans* π -hydroxycamphre.*cis* π -hydroxycamphre.

Procédant à l'étude pharmacodynamique de ces substances, ils ont constaté que si les *o.*- et *p.*hydroxycamphres produisent un effet cardiaque déprimeur, les π -hydroxycamphres possèdent une action cardiostimulante plus précoce que celle du camphre, se manifestant à des doses beaucoup plus faibles, mais encore précédée par une période de latence et même par un effet déprimeur.

Les auteurs admirent donc que les hydroxycamphres pouvaient n'être qu'un chaînon intermédiaire, et que, peut-être, des dérivés plus oxydés pouvaient présenter une action stimulante immédiate et plus nette.

Ils furent ainsi amenés à étudier les produits d'oxydation chromique du camphérol qui sont constitués par les *o.*, *p.* et π -oxocamphres.

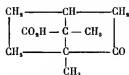
*o.* oxocamphre.*p.* oxocamphre.*trans* π -oxocamphre.*cis* π -oxocamphre.

Les essais sur le cœur donnèrent les résultats suivants : pour l'*o*-oxocamphre : effet dépressif, sans effet stimulant ; pour le *p*-oxocamphre : effet stimulant inconstant. Les deux π -oxocamphres présentent aussi bien sur le cœur isolé de grenouille, que sur le cœur isolé de cobaye, des phénomènes qualitativement semblables, mais bien plus marqués pour le dérivé *trans*, c'est-à-dire une augmentation immédiate de l'amplitude des battements, avec ou sans changement léger du rythme, ce qui a pour résultat une augmentation du débit cardiaque.

C'est ainsi que le composé *trans* agit sur le cœur de grenouille, inhibé par le chloral, en ramenant l'activité malgré la présence du poison. Injecté par voie intraveineuse au lapin à très faible dose (0,2 cm³ par kilogramme d'une solution à 0,05 ou à 0,10 %), il amène une stimulation nette de l'activité du cœur avec ou sans élévation de la pression sanguine ; injecté à doses plus fortes (0,2 cm³ d'une solution à 0,20 %), il produit une stimulation cardiaque très marquée, une excitation des centres vasomoteurs, avec élévation brusque de la pression sanguine, et une excitation du centre respiratoire avec augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires. Sur cœur isolé de cobaye, on obtient un renforcement des battements ventriculaires, par perfusion avec une solution de *trans* π -oxocamphre à des dilutions allant de 10⁻³ à 10⁻²⁰.

Par ailleurs, contrairement à l'effet cardiaque, l'action convulsivante est plus marquée pour le composé *cis* que pour le composé *trans*.

Les auteurs ont donc recherché dans l'urine la présence du dérivé *trans* π -oxocamphre, ou *trans* 7-aldéhyde π -apocamphre. S'ils n'ont pas pu le déceler, ils ont du moins isolé son produit d'oxydation, l'acide *trans* π -apocamphre 7-carbonique.



Pour que le camphre agisse, il faudrait, d'après TAMURA et KIHARA, non seulement que le dérivé *trans* π -oxocamphre soit produit en quantité suffisante sous l'action de l'organisme, mais il faudrait, en outre, que l'organisme élimine, soit par oxydation plus poussée, soit par formation de dérivés glycuroniques, les dérivés voisins qui manifestent une action.

Des doutes furent, cependant, exprimés sur les constatations faites par TAMURA et KIHARA, notamment par TAKEBE (*Scient. Papers Inst.*

physic. chem. Research., octobre 1934, p. 87) et par REINARTZ et ZANKE (*Ber. d. d. chem. Ges.*, 1934, **67**, p. 553).

D'après Y. ASAHINA et M. ISHIDATI (*Ber. d. d. chem. Ges.*, 1935, **68**, p. 947), les résultats différents trouvés par ces derniers auteurs seraient essentiellement dus aux faits que la méthode de STRAUB du cœur isolé, habituellement appliquée, est peu indiquée pour l'étude des dérivés camphrés, et que des traces d'impuretés, capables de produire une paralysie du cœur, se trouveraient dans beaucoup d'échantillons de trans π -oxocamphre, soit par suite de la préparation elle-même, soit par suite de l'altération très facile de cette substance.

III. VARIATIONS D'ACTIVITÉ ET DE TOXICITÉ DES ISOMÈRES OPTIQUES DU CAMPHRE

La possibilité, réalisée depuis quelques dizaines d'années déjà, de préparer industriellement du camphre synthétique a poussé de nombreux pharmacologues à comparer l'activité de ce produit, racémique, à celle du camphre droit, naturel, de prix plus élevé et de transport soumis à de multiples aléas⁽¹²⁾. Un certain nombre d'auteurs ont, en outre, comparé aux activités des deux substances précédentes, celle du camphre gauche.

Disons, de suite, que, là encore, nous nous trouvons en présence de résultats contradictoires tenant non seulement à la variation des conditions expérimentales (technique utilisée, animal mis en expérience, grandeur des doses appliquées), mais peut-être encore à la pureté des produits employés.

Nous présentons les recherches portant sur la question, par ordre chronologique, en les divisant en deux catégories, celles qui portent sur l'activité, celles qui portent sur la toxicité.

A. — RECHERCHES PORTANT SUR L'ACTIVITÉ DES CAMPHRES ISOMÈRES OPTIQUES.

LANGAARD et MAAS (*Therap. Monatshefte*, 1907, **21**, p. 573), étudiant, à la suite de BÖHME, l'action du camphre sur le cœur de grenouille isolé, inhibé par l'hydrate de chloral, ont comparé entre elles les actions des camphres *l*, *d* et racémique. Ils ont ainsi constaté que les trois espèces sont actives. Cependant, dans d'autres expériences portant sur le système nerveux central, ils ont remarqué que

12. Voir l'article de Em. PIERROT : La disette du camphre et le camphre synthétique. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1919, **26**, p. 438.

le camphre *l* exerce une action plus forte que le camphre *d*, tandis que le camphre *r* occupe une place intermédiaire.

HAMALAINES (*Skandin. Arch. f. Physiol.*, 1908, **21**, p. 64), dans des expériences sur cœurs de grenouille, isolés et inhibés par le chloral, a obtenu, avec le camphre *l*, des résultats favorables moins fréquents qu'avec les camphres *d* et *r* (47 %, au lieu de 62 et 64 %). Parallèlement, la stimulation exercée par le camphre lévogyre a été plus faible et d'une plus courte durée que celle produite par l'un ou l'autre de ses isomères. L'auteur a même constaté que l'action du camphre lévogyre pouvait être augmentée par celle des autres camphres.

SASSEN (*Inaug. Diss.*, Berne, 1909) a trouvé que le camphre *d* et le camphre *r*, absorbés par voie gastrique par les chats et les chiens, montraient une efficacité semblable.

BACHEM (*Med. Klinik*, 1915, n° 15, p. 425) a réussi à obtenir une revivification du cœur de grenouille intoxiqué par le chloral, par application aussi bien du camphre droit que du camphre synthétique, et il a confirmé ces résultats dans des essais portant sur la respiration et sur la pression sanguine.

LEYDEN et v. DEN VELDEN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, **80**, p. 27), mettant en expérience, dans des conditions bien précises, des grenouilles intoxiquées par une application sous-cutanée de chloral et appliquant, sur le cœur mis à nu, le camphre en solution dans l'huile ou dans un sérum sanguin, ont constaté, aussi bien avec le camphre *d* qu'avec le camphre *l*, une accélération immédiate et durable de l'appareil cardiaque. D'autres essais, également favorables avec les camphres *d* et *l*, furent effectués sur des cœurs isolés, mis d'abord en présence de vapeurs de chloroforme, puis en présence de vapeurs de camphre. Mais, fait étonnant, dans ces essais, le camphre racémique ne présentait pas d'activité.

JOACHIMOGLU (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, **80**, p. 1, 259, 282 et 1920, **88**, p. 364) montra que les trois sortes de camphre se comportaient de même façon qualitative et quantitative sur les cœurs de grenouille, isolés, n'ayant pas subi de traitement préalable, sur le système nerveux central (injection intrapéritonéale au chat), sur les muscles lisses de sangsue, ainsi que vis-à-vis du *Bacterium coli* et du vibron cholérique. Avec E. MOSLER, le même auteur (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **98**, p. 1) fit des constatations semblables sur l'électrogramme du cœur de grenouille.

M. DORN (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **97**, p. 38), étudiant l'influence des trois stéréo-isomères sur le muscle lisse, constata que l'action paralysante du camphre lévogyre est légèrement plus forte que celle du camphre droit et que le racémique exerce une action intermédiaire.

S. F. GOMÈS DA COSTA (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, **95**, p. 332) compara l'action du camphre droit à celle du camphre synthétique, sur des cœurs de grenouille isolés et perfusés. D'après lui, ces composés font montre, sensiblement, d'une même activité aussi bien sur les cœurs traités préalablement par la pituitrine que sur des cœurs perfusés avec des liquides privés de Ca ou de K. Pourtant, sur les cœurs normaux, il constata que le camphre racémique était plus actif que le droit. Comme, selon lui, le camphre racémique, synthétique, est, en même temps, plus soluble que le droit, dans les liquides aqueux, GOMÈS DA COSTA crut pouvoir conclure qu'en pratique on doit préférer le camphre synthétique au camphre naturel. O. EHRLSMANN et W. E. ENGELHARDT ont recherché l'action des camphres *d*, *l* et racémique sur une préparation vasculaire de chat (technique de GANTER). Les trois isomères ont produit, ainsi, une dilatation des vaisseaux, après une brève contraction ; les mêmes auteurs ont constaté, d'autre part, que les trois isomères exercent une dilatation à peu près semblable sur les vaisseaux coronaires du cœur de chat, isolé.

Enfin, signalons que P. MARFORI et G. LEONE (*Ter. Patol. clin.*, 1933, II, p. 205), ainsi que B. KADYKOV et I. LEVIN (*Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1935, **50**, p. 298) ont comparé les actions, sur le système cardio-vasculaire, du camphre synthétique et du camphre du Japon et ont conclu à des activités analogues. Il n'en fut, cependant, pas de même pour B. V. CHRISTENSEN et H. Y. LYNCH (*J. of amer. pharm. Assoc.*, 1937, **26**, p. 786) qui constatèrent, sur cœurs isolés de grenouille et de lapin et, par voie intraveineuse, sur la circulation et la respiration de chats uréthanisés, que le camphre synthétique avait une action plus prononcée que le camphre droit.

De tous ces essais, nous pouvons tirer la conclusion que, d'une façon générale, les auteurs, à l'exclusion des deux derniers, admettent une semblable activité pour les deux principales sortes de camphre : camphre naturel droit du Japon et camphre synthétique racémique. Cette conclusion pharmacodynamique paraît être également valable du point de vue thérapeutique (Fr. KLAUS, *Med. Klin.*, 1924, n° 22).

Pourtant, d'une part, nous devons insister sur le résultat exceptionnel (inactivité du camphre racémique) signalé par LEYDEN et v. DEN VELDEN. Ce résultat apparaît d'autant moins explicable que les auteurs ont fait agir les trois sortes de camphres, non seulement en solution huileuse, (on pourrait, alors, expliquer les activités différentes par une rétention différente), mais encore à l'état de vapeurs, et qu'ils ont, en outre, par passage par les composés semicarbazoniques, procédé à une longue purification des produits à essayer. C'est ainsi qu'ils ont mis en expérience un camphre racémique ne don-

nant aucune déviation optique, alors que les échantillons de camphre synthétique dont on dispose généralement montrent toujours une légère déviation, soit à droite, soit à gauche ⁽¹³⁾.

D'autre part, nous devons remarquer que si LEYDEN et V. DEN VELDEN et JOACHIMOGLU, indiquent la même activité pour le camphre *l* que pour le camphre *d*, et que si HAMALAINEN indique même une activité plus faible pour la première de ces deux substances, d'autres pharmacologues, LANGAARD et MAAS, et DORN ont signalé, pour le camphre *l* une activité plus forte. Cette conception, qui s'accorde avec la mise en évidence d'une toxicité plus grande pour l'isomère gauche, laisse donc un doute sur l'identité d'action du camphre droit et du camphre racémique, puisque, théoriquement, ce dernier est formé, par parties égales, des deux camphres actifs. Une activité légèrement plus grande pour le camphre racémique est donc possible. Cette manière de voir coïncide, du reste, avec les constatations de GOMÈS DA COSTA et celles, plus récentes, de CHRISTENSEN et LYNCH.

B. — RECHERCHES PORTANT SUR LA TOXICITÉ DU CAMPHRE DROIT, ET DES CAMPHRES ISOMÈRES OPTIQUES.

I. — Rappelons tout d'abord les expériences faites en mettant en expérience le seul camphre droit, le plus anciennement connu.

a) *Pour ce qui concerne l'homme*, le camphre droit a été, au début de son emploi, considéré comme inoffensif et utilisé à doses massives (HOEHNES : jusqu'à 300 cm³ d'huile camphrée au 1/10^e) ; mais après la constatation d'un certain nombre d'accidents (excitation psychique, délire, hallucination de la vision et de l'ouïe, paresthésies, convulsions épileptiformes, baisse de température, pertes de connaissance), on s'est borné à l'administrer à la dose de 0 gr., 10 à 0 gr., 50, en solution dans l'huile, sans dépasser, par voie hypodermique, 1 gr. par jour. Pourtant, certains auteurs, par doses fractionnées, sont arrivés à en administrer 4 gr. et plus par jour.

Un certain nombre de remarques doivent, cependant, être faites :

α) Chez l'homme, comme en général chez les animaux supérieurs, des différences très nettes de sensibilité vis-à-vis du camphre ont été notées, qui tiennent vraisemblablement à la rapidité de transformation du camphre en composé glycuronique non toxique.

13. D'après R. HAZARD et R. LARDÉ (*Journ. Pharm. Chim.*, 1935, 8^e s., 21, p. 97) : « En raison des différences de préparation du camphre synthétique, les produits commerciaux renferment des impuretés variables en quantité et en qualité et ne sont pas rigoureusement comparables du point de vue clinique et physiologique. Il importe donc de savoir, lorsque des différences sont constatées, si elles proviennent des produits eux-mêmes ou si elles sont dues à la présence des impuretés. »

β) Le solvant utilisé joue un très grand rôle. Le solvant habituel, l'huile, présente bien des inconvénients, mais provoque une absorption relativement lente du médicament (L. BINET et R. FABRE : *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **481**, p. 441 ; *J. Pharm. Chim.*, 1926, 8° s., **3**, p. 62), ce qui évite les risques de « surdosage » et facilite l'élimination.

En tout cas, d'après P. CARNOT et V. CAIRIS (*C. R. Soc. Biol.*, 1914, **77**, p. 200), la solution huileuse est nettement moins toxique que les solutions alcool-éthérées, et que le camphre en nature. C'est ainsi que par voie digestive la toxicité du camphre non dissous se manifeste entre 0 gr., 14 et 0 gr., 18 pour 100 gr. de cobaye, qu'elle est plus forte encore et surtout plus rapide en solution alcool-éthérée, mais qu'elle est, par contre, plus faible (0 gr., 26) en solution huileuse. La solution huileuse est, à teneur égale, également moins active que la solution aqueuse.

γ) La voie d'administration est elle-même fort importante. La voie orale, pour une solution huileuse, serait nettement moins toxique.

HATCHER et EGGLESTON (*J. of amer. med. Assoc.*, 1914, **63**, p. 469) la considéraient comme préférable à la voie intramusculaire.

Pourtant, d'après DESEQUELLE (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1924, **31**, p. 399), elle provoquerait des phénomènes d'ulcération.

Par voie péritonéale, la toxicité est sensiblement plus forte que par les voies orale et hypodermique (CARNOT et CAIRIS, *loc. cit.*). La voie intraveineuse, dangereuse pour la solution huileuse, rapidement abandonnée pour la solution éthérée (voir A. H. L. HAMMEL *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1930), a été utilisée par un certain nombre d'auteurs étrangers dont LEO (*Deutsche med. Woch.*, 1913, n° 12 et 13) et HANDOVSKY (*Klin. Woch.*, 1923, n° 23 et *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, **99**, p. 118).

La voie pulmonaire, essayée sur animaux, s'est montrée particulièrement dangereuse, en raison de la rapidité de l'absorption. C'est ainsi que W. HEUBNER (*Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1913, **4**, p. 267) a constaté, en faisant inhaler, à des lapins, des mélanges de vapeurs de camphre et d'air dans la proportion de 1 vol. du premier pour 1.000.000 de volumes du second, des accidents cardiaques graves. Pour cet auteur, les vapeurs de camphre seraient 50 fois plus toxiques que celle de chloroforme.

b) *Pour ce qui concerne les animaux*, la toxicité du camphre droit est, d'une façon générale, plus grande pour les animaux à température constante que pour ceux à température variable. Les premiers présentent particulièrement des convulsions ; les seconds, et en particulier les grenouilles, sont paralysés. Pour les premiers, l'action principale s'exerce surtout sur le système nerveux central, et la mort se produit par paralysie respiratoire. Cependant, les facteurs

cités plus haut, voie d'introduction et solvant choisi, et également l'espèce animale mise en expérience, apportent une certaine variation. Donnons, à titre indicatif, quelques chiffres. La dose léthale est de 0 gr. 40 par kilogramme, par voie intrapéritonéale, pour le chat (JOACHIMOGLU : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, **80**, p. 1), de 1 gr., 40 à 1 gr., 80, en nature, par voie digestive, pour le cobaye, et de 1 gr., 70 pour le rat, en solution huileuse et par voie intrapéritonéale (HAZARD et LARDÉ : *J. Pharm. Chim.*, 1935, 8^e s., **21**, p. 97 ; 1936, 8^e s., **24**, p. 118 ; 1936, 8^e s., **24**, p. 149) ; de 1 gr. par voie hypodermique, en solution huileuse, pour le rat (GROVE : *J. Pharm. and exp. Ther.*, 1909-1910, **4**, p. 445) ; de 2 gr., 2 dans les mêmes conditions, pour le même animal (CHRISTENSEN et LYNCH : *J. of amer. pharm. Assoc.*, 1937, **26**, p. 786). Pour la grenouille, la dose paralysante du camphre, par injection intraveineuse d'une solution huileuse dans le sac lymphatique, est située vers 2 gr., 4 par kilogramme et la dose léthale est comprise entre 2 gr., 4 et 5 gr., 6 (JACOB, HAYASHI et SZUBINSKI : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1903, **50**, p. 199). Dans les mêmes conditions, et pour le même animal, d'après GROVE (*loc. cit.*), la dose léthale est voisine de 3 gr. par kilogramme.

On a pu, par administration progressive, accoutumer des chiens à de hautes doses journalières de camphre : 20 gr. (SCHMIEDEBERG et MEYER : *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1879, **3**, p. 422), 40 gr. (LOEWI : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1902, **47**, p. 56).

Des animaux de résistance diminuée par le jeûne, l'inanition ou l'asphyxie auraient montré, par contre, une sensibilité nettement plus grande que la sensibilité habituelle [HOFFICH (^{13 bis}) : *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 641 et 1273 ; GOTTLIEB : *Handb. d. exper. Pharmakologie*, 1923, **I**, p. 1147], ce qui a été nié par A. HAMMEL (Contribution à l'étude physiologique du D. camphre sulfonate de diéthylènediamine, *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1930).

II. — Ces données préliminaires, concernant la toxicité du camphre droit, étant rappelées, considérons, maintenant, la toxicité relative des trois sortes de camphre. Notons que les symptômes sont les mêmes pour ces isomères.

- GOTTLIEB rapporte que, selon les recherches de PARI (*Gazzetta Opedali*, 1908, **29**, p. 329) et celles de BRUNI (*Gazz. chim. ital.*, 1908, **38**, **II**, p. 1), il existe une différence considérable entre la toxicité des isomères. Par injection sous-cutanée de 1 gr., 50 d'huile cam-

13 bis. HOFFICH part de l'hypothèse que le jeûne prolongé, l'inanition ou l'asphyxie épuisent, chez un individu, sa réserve de glycogène et entravent, par conséquent, la formation d'acide glycuronique. Le camphre qui ne rencontrerait pas cet acide pour former avec lui un dérivé camphoglycuronique non toxique (jeu habituel de l'élimination) deviendrait ainsi plus toxique.

phrée à 10 %, par 100 grammes de poids, à des lapins, ces auteurs ont trouvé que les animaux traités par le camphre *l* succombent bien plus rapidement que les animaux ayant reçu, dans les mêmes conditions, du camphre *d*.

Pour W. E. GROVE (*J. Pharm. and exp. Ther.*, 1909-1910, 4, p. 445), aussi bien sur le rat que sur la grenouille, le camphre gauche s'est montré plus toxique que le camphre droit. La dose léthale minima, vis-à-vis du rat, a été de 1 gr. par kilogramme pour le camphre droit et de 0 gr., 80 pour le camphre gauche. La dose léthale minima, vis-à-vis de la grenouille, a été de 3 gr., 10 par kilogramme, pour le camphre droit, de 2 gr., 70 pour le camphre racémique et de 2 gr., 30 pour le camphre gauche.

M. LELY et W. WOLFF (*Die Therapie der Gegenwart*, mars 1915, d'après GOMÈS DA COSTA : *C. R. Soc. Biol.*, 1926, 95, n° 23, p. 332) considèrent que le camphre gauche est quatorze fois plus toxique que le camphre droit.

Les auteurs avaient donc admis, jusqu'à présent, d'une façon régulière, une toxicité supérieure pour le camphre gauche. Les auteurs suivants n'allaient plus retrouver cette différence : BACHEM (*Med. Klin.*, 1915, n° 15, p. 573) admit qu'il n'y avait pas de différence de toxicité entre les différents isomères. JOACHIMOGLU (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1917, 80, p. 1) a trouvé, pour les trois sortes de camphre, la même dose léthale par kilogramme de chat.

Ce furent donc les auteurs, plus récents, et particulièrement R. HAZARD et R. LARDÉ qui démontrèrent définitivement la plus grande toxicité du camphre gauche et par conséquent celle, relativement plus grande, du camphre racémique.

R. HAZARD et R. LARDÉ (*J. Pharm. Chim.*, 1935, 8° s., 21, p. 97 ; 1936, 8° s., 24, p. 118 et p. 149), étudiant sur le cobaye, puis sur le rat, la toxicité et l'action générale des trois sortes de camphre, aboutirent aux conclusions suivantes : 1° pour les deux espèces d'animaux, la toxicité (dose minima mortelle) du camphre est maxima pour l'isomère gauche : (par kilogramme, par injection intrapéritonéale, en solution huileuse, 0 gr., 70 pour le cobaye, 1 gr., 20 pour le rat). Elle diminue quand on passe de la forme gauche à la forme racémique (1 gr., 60 pour le cobaye, 1 gr., 30 pour le rat), puis à la forme droite (1 gr., 90 pour le cobaye, 1 gr., 70 pour le rat).

Cette différence de toxicité apparaît non seulement pour les doses léthales minima, mais « pour toutes les doses qui ont été déterminées, les plus faibles comme les plus fortes ».

2° « Le rat, moins résistant, en général, que le cobaye, à l'action du camphre, montre une sensibilité assez élective au camphre gauche... »

3° « La plus grande toxicité du camphre racémique par rapport au camphre droit naturel est due à sa teneur en isomère gauche... »

4° « D'une façon générale, les phénomènes d'intoxication sont qualitativement les mêmes chez le rat et chez le cobaye. Chez ce dernier animal, le camphre racémique se montre, à dose égale, déjà plus convulsivant que l'isomère droit. Chez le rat, la différence est surtout nette pour le camphre gauche, qui développe, pour des doses égales à celles des deux autres camphres, une action excitante et convulsivante bien plus intense. »

Enfin, plus récemment, B. V. CHRISTENSEN et H. Y. LYNCH (*J. of amer. pharm. Assoc.*, 1937, **26**, p. 786), constatèrent, à leur tour, que le camphre racémique, synthétique, est légèrement plus toxique que le camphre droit (dose léthale minima, sur rats blancs, pour le camphre racémique : 1 gr., 70 et pour le camphre droit : 2 gr., 20).

(A suivre.)

J. RÉGNIER,

Maître de conférences
à la Faculté de Pharmacie de Paris.

Suzanne LAMBIN,

Docteur ès sciences,
Assistant à la Faculté de Pharmacie.

La stérilisation.

Techniques pratiques et interprétations théoriques ['] (suite et fin).

CONTRÔLE DE LA STÉRILISATION.

On peut effectuer trois types différents de contrôles :

- 1° Contrôle de la température et de la durée de stérilisation ;
- 2° Contrôle bactériologique de la stérilité de l'objet stérilisé ;
- 3° Contrôle bactériologique de l'efficacité de la technique de stérilisation, à l'aide d'un test bactériologique, utilisant un germe plus résistant que les germes pathogènes.

CONTRÔLE DE LA TEMPÉRATURE ET DE LA DURÉE DE STÉRILISATION. —

a) *Tubes-témoins*. — Ils renferment une substance chimique pure bien définie, non altérable par la chaleur, mêlée à un colorant. Leur emploi est justifié par le fait que, tandis qu'une vapeur peut être sursaturée, un liquide surfondu, etc., jamais de tels faux équilibres ne sont réalisables avec un corps solide cristallisé : il n'y a jamais de retard à la fusion. De sorte que, si le tube a dépassé la température de fusion du composé qu'il contient, il a forcément fondu.

(*) Voir *Bull. Sc. pharmacol.*, mai-juin 1941, **48**, p. 129-143.

L'inconvénient de ces tubes est de ne donner aucune indication sur la *durée* de maintien de cette température.

b) *Thermomètres à maxima*. — Leur inconvénient est le même : Ils permettent de connaître la *plus haute* température atteinte, par la région où ils se trouvaient, sans préciser si cette température a été maintenue *longtemps*.

c) *Appareils enregistreurs de température*. — Ce sont des thermomètres à couple thermo-électrique ou à résistance variable avec la température. Ils inscrivent la température atteinte à chaque instant dans l'autoclave, en un point déterminé. Ils permettent donc de savoir combien de temps chaque température a été maintenue. Malheureusement ils sont coûteux, délicats et d'un emploi exceptionnel.

d) *Appareils enregistreurs de pression*. — C'est le type d'appareils en usage habituellement dans toutes les installations importantes de stérilisation. Une plume trace, sur un tambour, la courbe des pressions obtenues, à chaque instant, dans l'autoclave. On peut d'autre part voir, sur le graphique, si un vide préalable a été fait ou si des détentes successives de vapeur ont été effectuées pour éliminer l'air. Moyennant ces précautions, l'*égalisation des températures intérieures étant rapidement réalisée*, les indications du graphique sont valables *en température*.

e) *Peintures indicatrices*. — On s'est proposé, aux Etats-Unis, de mettre au point des peintures, capables de changer de couleur si elles étaient chauffées pendant un temps suffisant, correspondant aux conditions de stérilisation. L'une de ces peintures a été examinée par M. G. VALETTE, pharmacien de l'Hôpital Clichy-Beaujon, qui a bien voulu me communiquer ses conclusions. Il s'agit d'une peinture blanche, existant sous deux formes, l'une qui devient noire à 100°, en chaleur humide (A), l'autre à température plus élevée (B) :

A		B	
Carbonate de plomb	4	Carbonate de plomb	4
Sulfure de lithium	0,50	Soufre précipité	0,10
		Carbonate de lithium	0,30

Un morceau de carton est recouvert, sur une partie de sa surface, de peinture A, qui noircira dès que la température de 100° aura été atteinte dans l'autoclave, et, sur une autre partie, de peinture B, qui restera plus pâle que A si la stérilisation a été insuffisante et qui sera aussi noire, dans le cas contraire.

En fait, les essais que j'ai effectués m'ont montré que la peinture B jouit de la propriété très remarquable de virer au *gris* dans les conditions suivantes :

a) A l'autoclave :

A 100°	en plus de 30 minutes.
A 110°	en 3 ou 4 minutes.
A 120°	en 30 secondes.

b) Au Poupinel :

A 155°	en plusieurs heures.
A 180°	en 30 secondes environ.

Elle ne devient tout à fait *noire* que :

A l'autoclave :

A 110°	en plus d'une demi-heure.
Ou 120°	en 5 minutes.
Ou 134°	en quelques secondes.

Au Poupinel : jamais, même si on prolonge le chauffage à 180°.

Ainsi cette peinture permet de savoir si le chauffage a eu lieu en atmosphère *humide*. Et elle permet la comparaison de stérilisations effectuées à sec ou à l'autoclave, le coefficient température-durée étant du même ordre de grandeur que celui qui concerne les spores bactériennes (fig. 1). Il semble donc qu'il y aurait intérêt à répandre l'emploi de peintures indicatrices de ce genre.

CONTRÔLE DE LA STÉRILITÉ DE L'OBJET STÉRILISÉ. — Dans le cas d'un liquide injectable, on en verse aseptiquement un volume connu, dans du bouillon nutritif, et on maintient plusieurs jours à l'étuve à 37°. Dans le cas d'objets divers (pansements, coton, catguts, crins, etc.), on immerge dans le bouillon. Il y a avantage à faire séparément des essais de cultures en milieux anaérobie et aérobie. Mais ce que nous avons dit plus haut de la nécessité de lier la notion de stérilité à la notion de probabilité fait ressortir l'impossibilité de conclure de la stérilité d'un échantillon pris au hasard à la stérilité de tous ceux qui ont été soumis, comme lui, à un traitement de stérilisation d'ensemble. Ce qu'il faut dire, c'est que la stérilité d'un échantillon, pris au hasard, est pratiquement *toujours* vérifiée quand la marge de sécurité est grande (si on a, par exemple, une chance sur 100.000 de rencontrer un échantillon non stérile).

Au *Codex* figurent les essais de contrôle suivants :

Catguts. — On lime, flambe et casse le tube, prélève aseptiquement le catgut, et le plonge dans un bouillon peptoné glucosé, dont la formule est donnée. Après dix jours de séjour à 37°, on ne percevra pas d'odeur et ne décèlera pas de germes dans le bouillon.

Pansements. — « Quelques fragments », immergés dans un « bouillon à culture », ne devront pas cultiver en vingt-quatre heures à 37°, en milieu aérobie ou anaérobie.

Coton hydrophile. — Un fragment de 0 gr., 50 est immergé, aseptiquement, dans un tube de bouillon de même formule que pour le

catgut. On ne devra observer aucun développement, en six jours à 37°.

Remarquons que, seul, ce dernier essai est absolument précis : le poids de l'échantillon, la nature du bouillon, la durée d'incubation étant indiqués.

CONTRÔLE PAR L'EMPLOI D'UN TEST MICROBIEN RÉSISTANT. — On emploie généralement *B. subtilis*, dont les spores sont très résistantes. Il faut connaître le nombre de spores contenu dans l'échantillon-test. Si on est parti de 10^5 germes et si on trouve, après stérilisation, que le test ne cultive plus, on peut être certain que, pour *B. subtilis*, la probabilité de survie n'est que de 10^{-5} environ, au maximum (1/100.000). Les germes moins résistants, présents dans l'objet à stériliser, ont donc été détruits à un taux plus élevé. Leur probabilité de survie est donc sûrement très petite (10^{-6} à 10^{-12} par exemple).

En pratique, ces tests microbiens sont d'un emploi difficile, dans la plupart des cas, et surtout dans le cas des pansements, qui sont les objets les plus difficiles à stériliser. Nous avons vu plus haut que, suivant qu'on utilise comme support du test du tissu, du coton ou du verre, les résultats varient. On n'a donc recours à eux que dans des travaux de recherches, mais pas dans les opérations de stérilisation courante.

RECHERCHES ET INTERPRÉTATIONS THÉORIQUES RELATIVES AU MÉCANISME DE LA STÉRILISATION.

Dans les vingt dernières années, les idées que pouvaient se faire les physico-biologistes, de l'action de la chaleur sur les bactéries, ont été bouleversées par plusieurs catégories de recherches. La première concerne l'action des rayons X sur les organismes unicellulaires.

Dans les plus anciens des travaux de ce genre, on avait tendance à rechercher quelle était, pour une certaine culture et une certaine source de rayonnement, la durée d'irradiation qui amenait la mort de tous les organismes de la culture. On parlait donc de « dose léthale » ou de « dose de stérilisation ». Quand on a pu travailler dans des conditions rigoureuses, c'est-à-dire avec une source fournissant un rayonnement monochromatique, de longueur d'onde connue, et une culture d'organismes tous identiques les uns aux autres, en nombre connu, on a vu qu'en réalité la mortalité de ces organismes était affaire de probabilité, et qu'à chaque durée d'irradiation, correspondait une certaine probabilité de survie, qui devenait très petite quand la durée devenait grande, mais qui n'était jamais nulle. Plus tard, quand la théorie des quanta s'est trouvée bien établie, on a admis que le rayonnement X utilisé ne pouvait être

émis ou *absorbé*, par n'importe quelle substance non vivante, que par quantités toujours égales, caractéristiques du rayonnement considéré. Chacun de ces *quanta* d'énergie électromagnétique ondulatoire a pour valeur $\frac{hc}{\lambda}$ (h , constante universelle de PLANCK ; c , vitesse de la lumière, constante aussi ; λ , longueur d'onde du rayonnement X considéré). On s'est alors posé la question de savoir si les organismes vivants n'absorbaient pas, eux aussi, le rayonnement X par nombre entier de *quanta* [9]. La démonstration a été faite par HOLWECK et LACASSAGNE [10], sur des cultures de *Saccharomyces*. Ils ont comparé les courbes de mortalité obtenues, avec les différentes courbes *calculées*, en supposant que chaque levure était tuée quand elle avait absorbé soit *un*, soit *deux*, soit *trois*, etc., soit n *quanta*. Et ces auteurs ont trouvé que l'allure des courbes était bien celle que faisait prévoir le calcul et qu'on pouvait, rien que d'après la *forme* de la courbe expérimentale, dire combien de *quanta* étaient nécessaires pour tuer chaque organisme. Sans entrer dans le détail du mode d'action de ces *photons X* sur la matière vivante, disons que des expériences analogues ont été faites avec des rayonnements X de longueur d'onde plus grande (rayons X mous), puis avec des rayons ultra-violets. A mesure que la *longueur d'onde augmentait*, des rayons X durs aux ultra-violets (ou, ce qui revient au même, à mesure que *l'énergie du quantum diminuait*), le *nombre* de ces *quanta* nécessaires pour tuer un organisme *augmentait* aussi. Egal à trois ou quatre, pour des rayons X courants, ce nombre atteint trente à quarante, pour les rayons ultra-violets. Ce qui se traduit, quand on regarde la famille des courbes de survie, calculées mathématiquement (fig. 3), par le passage de la courbe $n = 3$, très rapidement décroissante, dès son départ, à la courbe $n = 40$, qui présente un *palier initial* considérable. Si les deux courbes sont ramenées à la même échelle relative (fig. 4), on voit qu'il est facile de les distinguer l'une de l'autre au premier coup d'œil. Dans le cas de la courbe 3 (rayons X), dès le début de l'irradiation, un assez grand nombre d'organismes sont tués. Au contraire, dans le cas de la courbe 40 (rayons ultra-violets), au début de l'irradiation, *aucun* organisme ne semble d'abord touché et il continue d'en être ainsi jusqu'au moment où, brusquement, sans que les conditions d'irradiation aient été modifiées, une mortalité considérable, et comme contagieuse, apparaît. Cela tient à ce que, dans le premier cas, pour que trois *quanta* soient venus frapper une même cellule de levure, il ne fallait pas un temps bien long. Tandis que, dans le deuxième cas, pour que la première cellule soit tuée, il faut qu'elle ait eu le temps d'être bombardée *quarante fois*. Pendant un certain laps de temps, la culture contient des cellules ayant reçu des nombres

variables de quanta. Tant qu'aucune n'en a reçu quarante, *toutes* survivent. Mais dès que ce nombre est atteint pour une d'elles, il a de très grandes chances de l'être pour les autres, presque aussitôt. Et c'est pourquoi la chute de la courbe, après le palier, est si brusque.

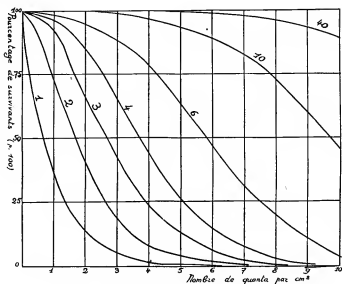


FIG. 3. — Courbes de survie (d'après HOLWECK).

Les expériences faites en substituant la chaleur (agissant par rayons infra-rouges, de longueur d'onde bien plus grande encore que

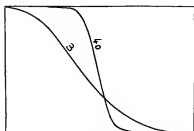


FIG. 4.

celle des ultra-violet) n'ont pas donné de résultats aussi clairs. Cependant, des physiciens ont été tentés de penser que, puisque les quanta infra-rouges avaient une énergie encore plus petite que celle des quanta ultra-violet, il en faudrait beaucoup plus de quarante pour tuer un même organisme. On devait s'attendre à une courbe telle que la courbe 100, à palier initial encore plus long, à chute

très brusque. Cette notion, étendue au cas de la stérilisation des bactéries par la chaleur, paraît, à première vue, très séduisante : dès qu'on aura dépassé la dose correspondant à la fin du palier, on verra le pourcentage de survie tomber, très rapidement, pour un léger supplément de chauffage, à des valeurs infiniment faibles. Comme d'autre part les courbes de mortalité obtenues — au moins dans certains cas — par action d'antiseptiques sur des bactéries semblent se rapprocher *plutôt* de courbes de types 3 à 10, on est tenté de dire qu'on a compris pourquoi la stérilisation par la chaleur est meilleure que celles obtenues par les rayons X, les antiseptiques ou

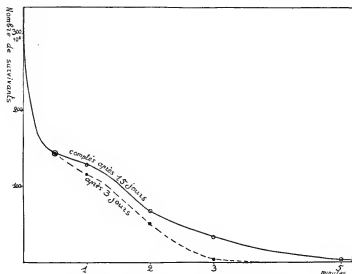


FIG. 5. — Chauffage à 52° de *B. coli* (Eijkman).

même les rayons ultra-violet : la *décroissance* de la probabilité de survie, au delà d'une dose minimum indispensable, est plus rapide avec la chaleur qu'avec tous les autres modes de stérilisation.

Mais l'examen des résultats expérimentaux contredit tout de suite ces hypothèses séduisantes :

Examinons par exemple la figure 5, qui représente les résultats d'une expérience de EIJKMAN [11], faite sur une émulsion de *B. coli* dans le sérum physiologique, à la température de 52°. Dès le début du chauffage, on voit le nombre des bactéries vivantes diminuer considérablement : 50 % sont tuées en moins d'une demi-minute. Et, pour que 50 % des survivants disparaissent encore, il faut con-

tinuer l'irradiation plus d'une minute. Ainsi, au lieu d'un palier initial, c'est le contraire qu'on observe : la décroissance de la courbe, à son début, est plus rapide même que celle d'une courbe exponentielle simple, qui correspondrait à $n = 1$ (un quantum absorbé par bactérie). C'est donc qu'ici toute la théorie précédente est en défaut.

Des difficultés analogues, et beaucoup d'autres, apparaissent quand on rassemble, comme l'a fait Otto RAHN [12], dès 1930, les résultats relatifs à la stérilisation des bactéries, par la chaleur et par les antiseptiques. RAHN n'avait pas, à cette époque, fait intervenir la

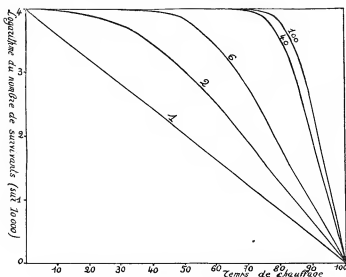


FIG. 6. — Courbes de survie calculées (O. RAHN).

notion de quanta, mais il pensait que la bactérie, entourée de tous côtés de rayonnements ou de molécules agressifs, était tuée *quand tous ses points vulnérables étaient successivement atteints*. Et il pensait que ces points sensibles pouvaient être au nombre de 2, 3, 4, etc., 50, suivant chaque sorte de bactérie, ce qui expliquait leurs différentes résistances aux agents de stérilisation. Il faisait alors un calcul de probabilité et traçait les courbes représentant les logarithmes du nombre des survivants en fonction du temps, en prenant comme unité de temps, dans chaque expérience, le centième du temps nécessaire pour réduire le nombre de germes vivants dans la proportion de 1.000 à 1.

La figure 6 représente la famille de courbes calculées par RAHN. Si on suppose que la bactérie présente *un seul* point vulnérable, on

a la courbe 1 (exponentielle simple). Si elle en a deux, la courbe 2, etc. Bien que conduit d'autre façon, et avec une autre hypothèse de départ, le calcul de RAHN aboutit au même résultat sensiblement que celui de HOLWECK, avec cette différence qu'une courbe à palier initial était interprétée comme signifiant que chaque bactérie devait être touchée par 50 ou 100 quanta pour être tuée, tandis que la courbe à palier de RAHN signifie que chaque bactérie doit être touchée en 50 ou 100 points différents pour être tuée — ce qui, pour les mathématiciens, revient au même.

Confrontant ces courbes calculées avec les courbes expérimentales, RAHN trouve que, dans la pratique, et aussi bien quand on étudie l'action d'antiseptiques sur les bactéries que celle de la chaleur, on ne rencontre que très rarement des courbes cintrées *vers le haut* (fig. 7) qui correspondraient à *plus d'un point vulnérable*. Quelquefois, on a des courbes du type 1 [un seul point vulné-



FIG. 7.

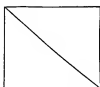


FIG. 8.



FIG. 9.

able] (fig. 8). Mais, très souvent, on obtient une courbe cintrée *vers le bas* (fig. 9), ce qui n'a, à première vue, pas de sens, puisque, dans l'hypothèse de HOLWECK, cela correspond à moins d'un quantum absorbé par bactérie, et, dans l'hypothèse de RAHN, à moins d'un seul point sensible par bactérie — ce qui, dans les deux théories, est absurde.

La raison de ces contradictions apparaît quand on regarde la courbe (fig. 5). La courbe figurée *en trait discontinu* représente le nombre de germes survivants, évalués par comptage sur boîte de PETRI, après trois jours d'incubation à 37°. On voit que cette courbe présente d'abord une portion rapidement descendante, puis un palier (aux environs d'une minute), puis une deuxième partie descendante, à pente moins rapide que la portion initiale. Il est impossible d'interpréter une telle courbe mathématiquement, si on suppose, comme nous l'avons toujours fait jusqu'ici implicitement, que tous les germes de la culture sont identiques les uns aux autres au début de l'expérience. Si, au contraire, on a affaire à une culture *hétérogène*, renfermant des germes fragiles, à côté d'autres plus résistants, tout devient différent, et les calculs — aussi bien celui d'HOLWECK que celui de RAHN — ne sont plus utilisables. Or, tous les bactériologistes

savent combien il est difficile d'obtenir une population microbienne composée d'éléments tous identiques par les dimensions, la forme, la transparence, etc. Le *B. coli* est justement un germe très *polymorphe*, dans les conditions habituelles de culture. Il est donc très probable qu'une courbe comme celle de la figure 5 doit être regardée comme résultant de la superposition de plusieurs courbes. L'une, d'allure exponentielle, correspondrait à la partie initiale et traduirait la disparition rapide des formes les plus sensibles. Puis elle céderait la place à une autre courbe, présentant peut-être un léger palier initial, correspondant aux formes survivantes, moins sensibles. Il est probable que toutes les courbes anormales de RAHN sont déformées par cette hétérogénéité de la culture en expérience.

Une deuxième cause d'erreur grave a été très bien mise en évidence par RAHN lui-même. Si on travaille sur une bactérie sporulée, et si on compte les germes survivants, par numération de colonies, après incubation, il est évident qu'on comptera un bacille renfermant par exemple dix spores comme correspondant à un germe, puisqu'il ne donnera qu'une colonie. Pour qu'on le regarde comme tué, il faudra que ses dix spores soient mortes. Si une seule survit, il sera encore compté comme vivant. Le résultat sera évidemment que, même si la destruction individuelle des spores suit une loi exponentielle simple (courbe 1 de RAHN), on obtiendra une courbe expérimentale analogue à la courbe 10 de RAHN, non pas parce que chaque spore aura absorbé 10 quanta avant de mourir, ni parce qu'elle aura été touchée en dix points sensibles, mais *parce qu'il y a dix spores par bacille en moyenne, tout simplement*. Un raisonnement analogue montre que, parce que ces cocci sont associés en grappes, le staphylocoque doit, *a priori*, si on compte les germes par numération des cultures, fournir une courbe à palier initial.

Or, en fait, les seules courbes à palier initial étendu, obtenues expérimentalement, sont celles qui correspondent à des *Clostridium* sporulés, ou aux divers *Staphylococcus*.

On a tenté de tourner la difficulté précédente en utilisant, pour compter les germes, d'autres méthodes que celle de la numération des colonies après incubation (évaluation néphélométrique, pesée après centrifugation, etc.). Mais d'autres inconvénients apparaissent, aussi graves.

Enfin, un dernier fait expérimental important vient compliquer les essais d'interprétation : Reportons-nous à la figure 5. La courbe en traits discontinus représentait, nous l'avons vu, la décroissance du nombre de germes survivants, en fonction de la durée de chauffage, évalués d'après le nombre de colonies apparues après trois jours d'incubation à 37°. Mais si on prolonge cette incubation quinze jours à 37°, on voit de nouvelles colonies apparaître tardivement, auxquelles

correspond la courbe en trait plein. Cette courbe présente même allure que la précédente, mais se prolonge plus loin. Or, initialement, tous les germes de la culture se développaient à 37° en moins de trois jours. C'est le chauffage qui a transformé certains d'entre eux en germes à développement très lent. Et de plus, ces germes sont les plus résistants à la chaleur, puisqu'ils subsistent seuls, à la fin de l'expérience, quand les autres sont pratiquement tous tués déjà. Il nous faut conclure non seulement que la population microbienne en expérience était initialement hétérogène, comme nous l'avons vu plus haut, mais qu'une nouvelle hétérogénéité, à laquelle correspond une plus grande résistance à la chaleur, a été provoquée par le chauffage.

Ces développements, un peu longs, étaient indispensables pour bien montrer quelle est la complexité des problèmes posés par la stérilisation. Les très beaux résultats expérimentaux obtenus dans le cas de l'action des rayons X sur les levures ne peuvent être généralisés, au moins jusqu'ici. Et l'immense travail accompli permet seulement de mieux voir quelles seraient les conditions d'une expérience facile à interpréter. Choix d'un germe ne s'associant pas et ne donnant pas de spores. Bactéries toutes identiques les unes aux autres, aussi peu polymorphes que possible. Enfin, bactérie très peu modifiée, dans ses propriétés biologiques et sa vitesse de croissance, par l'exposition à la chaleur.

Dans l'état actuel des faits connus, on ne peut même pas être certain que l'interprétation physique d'un certain nombre de quanta absorbés par bactérie tuée corresponde, dans le cas de la chaleur, à une réalité. Il est possible que la meilleure interprétation reste celle de CHICK et MARTIN [13], qui, comparant les modalités générales de coagulation des protéines par la chaleur, en milieu très hydraté ou peu hydraté, neutre, acide ou alcalin, en présence ou en l'absence de substances chimiques étrangères et en particulier de sels neutres, et les modalités de stérilisation des bactéries dans les mêmes conditions, avaient conclu à un parallélisme complet entre les deux processus. Les biologistes ont, en général, tendance à penser que la question ne se pose même pas et qu'il est évident que la chaleur tue les organismes vivants par coagulation de leurs protéines. Cependant, il ne faut pas oublier qu'on peut tuer une bactérie sans détruire celles de ses protéines auxquelles sont liées ses propriétés antigéniques (c'est la base même de la préparation des vaccins chauffés). Donc, certaines au moins, des protéines de la bactérie ont été respectées par la chaleur, après la mort.

D'autre part, on comprend mal, dans l'hypothèse de CHICK et MARTIN, que, pour certains germes très sensibles à la chaleur, on passe, pour une différence de quelques degrés, de la température

optimum de développement à une température déjà très meurtrière. Enfin, l'efficacité de la tyndallisation est incompréhensible dans cette hypothèse.

On voit donc que, avant que la stérilisation ne devienne une opération mathématiquement interprétable et contrôlable quantitative-ment, de nombreux travaux restent à faire.

Néanmoins, cette poursuite des recherches est nécessaire, si on veut pouvoir préparer, dans des conditions de sécurité plus grandes, des vaccins dont les propriétés biologiques seront mieux respectées et des liquides injectables dont les constituants fragiles ne seront plus, même partiellement, altérés par la stérilisation.

Marcel GUILLOT,

Pharmacien des Hôpitaux de Paris,
Chef des travaux
à la Faculté de Pharmacie.

BIBLIOGRAPHIE

- [4] H. CHICK. *Journ. of Hyg. Camb.*, 1910, **10**, p. 237.
- [2] W. D. BIGELOW et J. R. ESTY. *Journ. of Infect. Dis.*, 1920, **27**, p. 602.
- [3] W. W. C. TOPLEY et G. S. WILSON. *The Principles of Bacteriology and Immunity*, 2. ed., London, 1938, p. 96.
- [4] C. JOUAN et P. POULENC. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1936, **43**, p. 618.
- [5] JOHN TYNDALL. *Les microbes* (Ed. française), F. SAVY, édit., Paris, 1882, p. 230.
- [6] EM. DUCLAUX. *Traité de Microbiologie*. G. MASSON, édit., Paris, I, 1897, p. 290.
- [7] A. LESURE. *Préparation et stérilisation des liquides injectables*, 4^e éd., LEFRANÇOIS, édit., Paris, 1923, p. 48.
- A. GORIS. *Bull. Ec. perfect. Serv. Santé Paris*, 1937, **31**, p. 271.
- A. LESEURRE. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1937, **44**, p. 508.
- [8] P. DUFFOUR. *Etude sur la stérilisation et l'emploi des solutions hypodermiques*. Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Toulouse, 1905.
- [9] F. HOLWECK. *C. R. Ac. Sc.*, 1928, **486**, p. 1318.
- [10] F. HOLWECK et A. LACASSAGNE. *Radiophysiologie et Radiothérapie*, 1934, **3**, p. 215.
- [11] C. ELKMAN. *Biochem. Zeitschr.*, 1908, **41**, p. 12.
- [12] O. RAHN. *Journ. of gener. Physiol.*, 1930, **43**, p. 395.
- [13] H. CHICK et C. J. MARTIN. *Journ. of Physiol.*, 1910, **40**, p. 404.

Etude sur le pigeon des lésions nerveuses périphériques des déséquilibres alimentaires dus au galactose et à l'acide lactique.

Des rations artificielles très différentes peuvent être constituées pour le pigeon, rations riches en glucides, protides ou lipides (selon les cas) et complétées par addition de vitamines du type B, sous

forme de levure de bière desséchée. Un bon équilibre alimentaire peut se trouver ainsi réalisé avec des régimes renfermant par exemple 66 % de saccharose, 82 % de peptone de fibrine ou 50 % d'huile d'olive. La suppression des vitamines B de la ration crée un état de carence (avitaminose B) qui entraîne la production de crises polynévritiques bientôt suivies de la mort des sujets. Cependant, les mêmes accidents polynévritiques peuvent être obtenus par introduction dans le régime de certains glucides, protides ou lipides, tels que le galactose ou le lactose, la peptone d'ovalbumine et l'huile de ricin, se substituant aux éléments précédents, malgré l'addition quotidienne de fortes doses de levure de bière. On dit alors qu'il y a « déséquilibre » de la ration ⁽¹⁾.

*
* *

Tout naturellement, la question s'est posée de savoir par quels mécanismes comparables les différents déséquilibres alimentaires et l'avitaminose B peuvent aboutir à des manifestations nerveuses du même ordre. Les recherches entreprises dans ce sens ont montré qu'il y avait, dans tous les cas, production d'acidose, mise en évidence par une chute appréciable de la réserve alcaline sanguine, mais attribuable à des processus variables ⁽²⁾. Ces faits sont en accord avec les aspects différents d'altérations nerveuses observées dans chaque cas ⁽³⁾. Précisons qu'une imprégnation lactique musculaire semble être, chez le pigeon, à l'origine de l'acidose observée dans l'avitaminose B totale, et, plus encore, dans le déséquilibre au galactose ⁽⁴⁾. L'addition de 10 % d'acide lactique à des régimes complets, par ailleurs, suffisant à les déséquilibrer, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'examiner concurremment les lésions nerveuses des déséquilibres alimentaires dus au galactose et à l'acide lactique, celles-ci n'ayant fait l'objet jusqu'ici que de notes préliminaires ⁽⁵⁾.

Notre étude a porté sur des pigeons adultes de 350 gr. environ recevant chaque jour :

20 gr. du régime I à 66 % de galactose + 4 gr. de levure.

1. R. LECOQ. *Déséquilibres alimentaires, nutritifs et humoraux*. Paris, 2^e édit., Vigor frères, édit., 1939.

2. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, p. 226 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, **47**, p. 154 ; *C. R. Soc. Biol.*, 22 mars 1941.

3. I. BERTRAND et R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1938, **206**, p. 958 ; 1940, **211**, p. 306 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1941, **48**, p. 78.

4. R. LECOQ et R. DUFFAU. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, **204**, p. 449 et 1938, **207**, p. 1013 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, **45**, p. 501.

5. I. BERTRAND et R. LECOQ. *C. R. Ac. Sc.*, 1939, **208**, p. 845 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1938, **45**, p. 394.

20 gr. du régime II à 56 % de saccharose et 10 % d'acide lactique + 1 gr. de levure.

20 gr. du régime III à 49 % de peptone de muscle et 10 % d'acide lactique + 1 gr. de levure.

15 gr. du régime IV à 40 % d'huile d'olive et 10 % d'acide lactique + 1 gr., 50 à 3 gr. de levure.

La composition de ces divers régimes est donnée dans le tableau ci-après :

	I	II	III	IV
Caséine purifiée.	6	6	"	"
Fibrine purifiée.	5	5	"	"
Ovalbumine purifiée.	5	5	"	"
Peptone de muscle.	"	"	49	25
Galactose.	66	"	"	"
Saccharose.	"	56	"	"
Huile d'olive.	"	"	"	40
Acide lactique.	"	10	10	10
Saindoux.	"	"	18	"
Graisse de beurre.	4	4	8	4
Mélange salin d'OSBORNE et MENDEL.	4	4	5	6
Agar-agar.	8	8	8	8
Papier filtre.	2	2	2	2
Paraffine.	"	"	"	3

La mort des sujets soumis aux rations précédentes survenait normalement, après apparition de crises polynévritiques typiques, dans les délais suivants :

	SURVIES en jours
Régime I.	7 à 10
Régime II.	50 à 120
Régime III.	25 à 70
Régime IV.	25 à 90

Nous ne retiendrons ici que l'examen des lésions nerveuses périphériques, spécialement celles des sciatiques, prélevés avec les précautions usuelles, fixés dans le formol à 20 % et maintenus en extension pour éviter la plicature en accordéon des tubes nerveux. Les méthodes de colorations neuro-pathologiques usuelles furent pratiquées, plus particulièrement les méthodes neuro-fibrillaires de GROS-BIELSCHOWSKY et la technique myélinique de LOYEZ.

*
* *

DÉSÉQUILIBRE DÙ AU GALACTOSE. — Le déséquilibre alimentaire glucidique aigu, obtenu à l'aide du régime à 66 % de galactose, offre

l'avantage d'une évolution rapide et toujours très comparable à elle-même dans ses manifestations. Des sujets furent sacrifiés systématiquement après six, quatre et deux jours, présentant par conséquent des lésions de moins en moins accentuées.

Animaux sacrifiés après six jours. — Nous prendrons comme type le pigeon 3547, qui, pendant trois jours, avait présenté des crises cérébelleuses très dramatiques, de plus en plus nombreuses, et se trouvait dans un état proche de l'issue fatale.

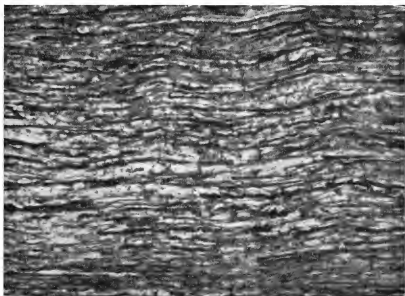


FIG. — *Altérations du nerf sciatique par déséquilibre au galactose* (pigeon 3547, coloration par la méthode de Gaos). Cylindraxes moniliformes, irrégulièrement imprégnés; nombreuses interruptions tubulaires.

Les imprégnations argentiques suivant la méthode de Gaos montrent des lésions considérables; la structure délicatement fibrillaire du cylindraxe apparaît ici imprégnée d'une manière massive. A la surface, on observe une série d'épines, formations verruqueuses superficielles assez fragiles et se détachant facilement du tronc principal, comme si la substance argentophile tendait à émigrer de la partie centrale dans la gaine myélinique.

Le calibre des cylindraxes, très variable, pour un même élément, présente une succession alternative de renflements ou d'étranglements (état moniliforme). Les rétractions de la substance argentophile sont considérables et les rétrécissements marqués. Parfois

même il y a rupture et les tronçons cylindraxiles tuméfiés, boudinés, s'enroulent sur eux-mêmes en tire-bouchon. Ces courts segments dégénérés, à disposition hélicoïdale, présentent des tours de spire généralement très serrés.

Il est plus exceptionnel d'observer une pareille disposition hélicoïdale en concordance avec une continuité cylindraxile ; tout se passe alors comme si le tube nerveux considéré avait subi une élongation pathologique et avait dû se replier sur lui-même en raison de l'absence d'étirement et de l'intégrité relative des tubes voisins.

Toutes les fibres du sciatique sont d'ailleurs loin de présenter le même type lésionnel. La plupart des cylindraxes montrent un aspect homogène avec perte de fibrillation tandis que les lésions les plus considérables, aboutissant à la rupture, siègent principalement à la périphérie. C'est là seulement que se trouvent les gros blocs argentophiles à contours irréguliers, dérivant de la destruction brutale des cylindraxes.

Tandis que les lésions cylindraxiles précédemment décrites frappent par leur intensité et leur diffusion, l'atteinte de la myéline reste au contraire minime ; avec la technique de LOYEZ sur coupes à congélation, le réseau de neuro-kératine présente des mailles élargies. En raison de la médiocre qualité de la myéline, les préparations présentent un aspect plus pâle que normalement, mais il n'existe ni fragmentation ni étirement tubulaire. Enfin la gaine de SCHWANN n'est pas hyperplasiée et l'on ne constate aucun infiltrat histiocytaire.

Animaux tués après quatre jours. — Un bon exemple est fourni par le pigeon 3548, dont les crises cérébelleuses eurent déjà le temps de se manifester de façon très nette. Les lésions, également considérables, se résument ici dans une imprégnation irrégulière et surtout dans un état moniliforme du cylindraxe. Il n'y a pas de correspondance stricte entre le gonflement d'un segment cylindraxile et l'absence d'imprégnation. La fragmentation est exceptionnelle, la surface du cylindraxe est le plus souvent lisse, dépourvue de toute varicosité.

La myéline sur préparations obtenue par la technique de LOYEZ est anormalement pâle, beaucoup plus que dans le cas précédent, mais sans élongation ni tronçonnement.

Les travées de la gaine de SCHWANN sont parfois décelables sur les imprégnations de GROS-BIELSCHOWSKY et renferment une poussière de fines inclusions argentophiles de nature désintégratives.

Animaux tués après deux jours. — A ce stade, les pigeons n'ont pas encore présenté de crises proprement dites ; cependant le désé-

quilibre se manifeste déjà par des troubles de la marche, avec parésie plus ou moins accentuée.

Les cylindraxes apparaissent sur les coupes du sciatique du pigeon 4259, pris comme type, avec de grandes irrégularités dans leur calibre et leur imprégnation. Les plus gros offrent vraiment la structure d'un tronc noueux. Le contraste entre les segments imprégnés d'une manière massive et les segments œdématiés est très accentué ; parfois l'œdème cylindraxile se trouve latéralisé et ne fait qu'éroder le

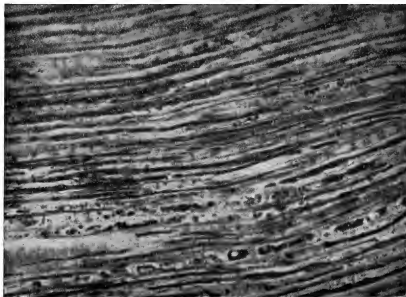


FIG. 2. — *Altérations du nerf sciatique par déséquilibre à l'acide lactique (pigeon 3605, coloration par la méthode de Gnos). Très nombreux cylindraxes fragmentés désinçant en pointillé les trajets tubulaires.*

cylindraxe. Ça et là, la dégénérescence aboutit à une véritable fonte bulleuse à contenu clair. On ne trouve pas de tronçonnements étagés.

Les lésions myéliniques sont minimales et ne comportent aucune fragmentation tubulaire.

En résumé : état moniliforme du cylindraxe sans fragmentation, atteinte myélinique peu sensible.

DÉSÉQUILIBRE DÙ A L'ACIDE LACTIQUE. — L'importance du déséquilibre alimentaire causé par simple addition d'acide lactique à un régime complet se montre fonction des constituants du régime. Nous étudierons donc séparément les résultats obtenus avec les différents régimes.

Régime au saccharose + acide lactique. — Nous prendrons comme type le pigeon 3253 tué au quatre-vingt-sixième jour, après avoir présenté des crises polynévritiques.

Les imprégnations neurofibrillaires, suivant la technique de GAOS, révèlent des altérations indéniables. Il existe en premier lieu une tuméfaction des cylindraxes, dont le calibre dans l'ensemble est supérieur de un quart environ à la normale. Cette tuméfaction irrégulière entraîne un aspect moniliforme, dans lequel les étranglements répondent généralement aux diaphragmes infundibulaires.

La striation longitudinale des cylindraxes, presque partout visible, n'est cachée que par une imprégnation massive de certains segments, frappant tantôt les zones rétrécies, tantôt les segments boudinés. Il est plus rare de voir l'imprégnation massive se prolonger sur un segment cylindraxile. Le processus inverse de vacuolisation est exceptionnel.

La surface des cylindraxes est généralement lisse et dépourvue de verrucosités.

Il n'existe aucune trace de fragmentation cylindraxile avec tout le bouleversement tubulaire que celle-ci comporte.

Le protoplasme schwannique est fortement imprégné par endroits, par de fines granulations, disposées en longues bandes, avec de courtes anastomoses transversales. Aucune réaction interstitielle.

Sur les préparations obtenues par la méthode de LOYEZ, il est impossible de découvrir des lésions nettes. Ce qui frappe c'est la mauvaise qualité de la coloration myélinique par la laque hématoxylique. Les préparations sont pâles, mais partout les tubes sont continus, avec de temps à autre un aspect grenu ; la gaine de SCHWANN est indemne.

Régime à la peptone de muscle + acide lactique. — Le pigeon 3415, pris comme type, fut sacrifié au quarante-troisième jour, dans un état proche de l'issue fatale.

Les lésions observées dans ce cas sont nettement plus évoluées que dans le cas précédent, mais leur importance n'est de même pleinement décelable que sur les imprégnations neurofibrillaires. Elles consistent en une rétraction précoce des cylindraxes allant dans certains tubes jusqu'à une fragmentation complète. Des axones tuméfiés, avec imprégnation irrégulière, s'observent encore fréquemment, mais la plupart ont une surface irrégulière, épineuse ou verruqueuse. Des entailles latérales en forme de croissant à sinus externe se multiplient le long des cylindraxes.

L'imprégnation est partout irrégulière. Les étranglements sont bien marqués et apparaissent, même sur les préparations argentiques,

sous forme de croix de RANVIER. Au delà, l'imprégnation devient pâle ou très finement granuleuse, à contours imprécis.

Les altérations les plus graves sont constituées par une fragmentation des tubes nerveux. Ce stade, dit « de rupture », semble localisé à certains tubes nerveux. La proportion des tubes interrompus est assez difficile à préciser, et représente approximativement la vingtième partie des axones présents.

La lésion tubulaire ainsi constituée s'étend à la totalité de l'élément intéressé et peut s'identifier d'un bout à l'autre des préparations. Dans les tubes interrompus, l'axone ne représente plus l'axe central. On le retrouve sous forme de tronçons plus ou moins rétractés et de calibre variable, avec une abondante poussière et des granules plus grossiers.

Nous n'avons pas vu pénétrer d'histiocytes macrophagiques à l'intérieur des tubes fragmentés. La rupture du cylindraxe est brutale et n'entraîne pas l'apparition de corps granuleux.

Sur les préparations myéliniques, on retrouve la fragmentation tubulaire sous forme de sphérules lipidiques, sans intervention macrophagique et sans réaction soudanophile.

Régime à l'huile d'olive + acide lactique. — Avec ce régime et quelle que soit la proportion de levure de bière ajoutée, l'adjonction d'acide lactique entraîne des altérations nerveuses importantes, d'autant plus graves semble-t-il que la proportion de levure (source de vitamines B) est forte, la rapidité d'évolution de la maladie étant dans les deux cas sensiblement la même.

Chez le pigeon 3553, recevant quotidiennement 1 gr. 50 de levure et tué le trente-deuxième jour, les préparations argentiques ne montrent qu'exceptionnellement une tuméfaction cylindraxile. La plupart des axones sont rétractés et comme atrophiés et l'on retrouve toutes les figures d'imprégnation irrégulière signalées précédemment : entailles et encoches latérales, verrucosités superficielles, vacuolisations. La plupart des lésions semblent évoluer vers une sorte de dissolution du cylindraxe.

Les tubes dégénérés sont fort nombreux, et si les tubes fragmentés ou vidés de leur contenu ne constituent environ que la dixième partie des éléments, la plupart des axones persistants montrent des lésions de rétraction et de fonte progressive.

La technique de LOYEZ révèle une myéline de médiocre qualité. La fragmentation indiscutable d'une faible proportion des tubes se produit sans intervention de myélophages, ni de cellules grillagées.

Chez le pigeon 3605, recevant quotidiennement 3 gr. de levure et tué le trente-quatrième jour, les lésions cylindraxiles sont énormes. Sur les imprégnations au Gros, la totalité des axones est intéressée.

La lésion dominante est la perte progressive de l'affinité argentophile des cylindraxes. Comme dans le cas précédent, mais à un degré beaucoup plus intense, les cylindraxes cessent peu à peu de réduire l'argent tout en conservant leur position centrale. La striation longitudinale est la première à disparaître, l'axone devient finement granuleux.

Sur les colorations combinées Gros-hématéine, on constate que le cylindraxe se colore encore quelque temps par l'hématéine alors que toute affinité argentophile a disparu. Bientôt, la réaction basophile disparaît elle-même, le tube paraît vide de tout contenu neurofibrillaire. Le fait est d'autant plus frappant que les filaments en spirale de *RESSONICO* ainsi que les bracelets de *SÉGALL* apparaissent avec une netteté exceptionnelle. Il ne saurait ainsi s'agir d'un artifice de préparation. Ce processus réalise une sorte de liquéfaction axonale, assez comparable au processus que l'on observe dans les éléments neuroganglionnaires au cours de toxi-infections variées.

Les gaines pérیتubulaires de *KEY-RETZIUS* apparaissent parfois imprégnées sur les préparations neurofibrillaires et risqueraient d'être confondues avec des axones amyéliniques persistants.

La fragmentation cylindraxile s'observe également au niveau de certains tubes avec une grande intensité. Les figures produites sont les mêmes que celles décrites précédemment. Notons que les produits de désintégration sont d'un calibre très réduit et prennent parfois un aspect poussiéreux. Dans ce cas également, nous n'avons constaté aucune intervention histiocytaire.

Les préparations myéliniques permettent de contrôler l'intensité des fragmentations tubulaires, sans que les produits dégénératifs parviennent au stade de corps granuleux.

CONCLUSIONS.

Le déséquilibre glucidique aigu dû au galactose et le déséquilibre lactique entraînent habituellement, chez le pigeon, des lésions très nettes des nerfs périphériques où l'atteinte du cylindraxe est si marquée, qu'elle aboutit en fin d'évolution à une fragmentation cylindraxile par rupture, avec tout le bouleversement tubulaire que celle-ci comporte.

Dans le déséquilibre au galactose, l'apparition de la fragmentation cylindraxile (au delà du quatrième jour), se manifeste parallèlement à la chute de la réserve alcaline (*); il semble donc qu'elle soit sous la dépendance de l'imprégnation lactique du muscle mise en évidence par *LECOQ* et *DUFFAU*.

6. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, (loc. cit.), 1937, 126, p. 226.

C'est par un processus du même type que le déséquilibre alimentaire lactique serait obtenu, en dépit de l'ingestion concomitante d'une ration par ailleurs équilibrée. L'action protectrice qu'exercent normalement les glucides et spécialement le saccharose sur les déséquilibres alimentaires (?) explique toutefois la modération des lésions cylindraxiles observées avec le régime au saccharose.

Dans tous les cas, la discrétion de l'atteinte myélinique dans les déséquilibres dus au galactose et à l'acide lactique contraste avec ce qui s'observe dans l'avitaminose B totale où les altérations du cylindre et de la myéline vont habituellement de pair (*). Un simple trouble du métabolisme du glucide ne saurait donc être retenu comme une cause unique des lésions observées dans l'avitaminose ; nous pensons notamment qu'un trouble du métabolisme des lipides se surajoute alors (*).

L'identification de certaines lésions du déséquilibre lactique avec celles de toxi-infections variées paraît d'autant plus intéressante que les toxi-infections peuvent elles-mêmes devenir des causes adjuvantes ou principales de déséquilibres générateurs de polynévrites.

Ivan BERTRAND et Raoul LECOQ.

NOTICE BIOGRAPHIQUE

Léonce Barthe (1857-1944).

La mort inattendue du Professeur BARTHE, survenue le 7 mars 1941, a douloureusement ému la Société de Pharmacie de Bordeaux, à laquelle il appartenait depuis 1890 et dont il fut le secrétaire général durant une longue période de vingt-trois années.

Né à Couhé (Vienne) le 4 décembre 1857, il obtint à Paris le diplôme de pharmacien de 1^{re} classe, en 1879. Les premières années de sa carrière appartiennent à l'armée. Il servit d'abord dans le corps d'occupation de Tunisie et s'y fit remarquer par d'importants et utiles travaux d'hygiène alimentaire. Il reçut les félicitations du commandement pour une étude des eaux de la région de Kairouan, où sévissait alors la fièvre typhoïde et dont les ressources en eaux

7. R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, p. 621 et *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 130.

8. I. BERTRAND, A.-F. LIBER et M^{me} L. RANDOIN. *Arch. Anatom. micr.*, 1934, **30**, p. 297.

9. I. BERTRAND et R. LECOQ. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **134**, p. 333.

potables se trouvaient extrêmement limitées. A son retour en France, il s'inscrivit à la Faculté de Bordeaux et obtint le diplôme de docteur en médecine, en 1886. Une nouvelle affectation l'ayant appelé à Nancy, il devint l'élève de HALLER à la Faculté des Sciences de cette ville. Sous la direction de ce savant, il entreprenait des recherches de chimie organique qui lui valurent le grade de docteur ès sciences physiques. Sa thèse fut soutenue à Paris en 1891 ; elle est consacrée à diverses *Synthèses au moyen des éthers cyanacétiques et cyanosucciniques*.

A cette date, il était, depuis deux ans déjà, agrégé de pharmacie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux et y occupait le poste de chef des travaux de Chimie et de Pharmacie. BARTHE devait, dans la suite, s'orienter vers la Toxicologie. Chargé par les tribunaux de nombreuses expertises criminelles, il acquit une maîtrise indiscutée dans cette science délicate. Il l'enseigna pendant douze années comme chargé de cours, jusqu'à la création d'une chaire de Toxicologie et d'Hygiène appliquée dont il fut nommé titulaire en 1920. Sa *Toxicologie chimique* est le reflet de son enseignement.

Son activité professionnelle dépassa toujours les limites de ses fonctions universitaires. Nommé pharmacien en chef des Hôpitaux de Bordeaux en 1893, il ne quitta ce poste qu'en 1934. Avec l'aide de son collaborateur SOULARD, il réorganisa les services pharmaceutiques hospitaliers et les modernisa. C'est ainsi que, grâce à lui, l'hôpital Saint-André fut le premier en France à posséder un service central de stérilisation.

Attaché au Conseil départemental d'Hygiène de la Gironde en 1894, BARTHE en devenait le secrétaire général en 1912. Ses rapports annuels constituent à eux seuls une œuvre fort importante, qui témoigne d'une haute compétence des questions intéressant l'hygiène.

Mobilisé comme pharmacien principal en 1914, il dut organiser et diriger le service pharmaceutique d'un grand hôpital complémentaire de Bordeaux. Mais bientôt après, il était adjoint au Directeur du Service de Santé de la 18^e région et, pendant toute la guerre, il resta à ce poste auquel son autorité scientifique et professionnelle le désignait mieux que tout autre. Les nombreux pharmaciens dont il fut le chef lui ont gardé leur reconnaissance pour la conscience et l'esprit de justice avec lesquels il remplit toujours sa mission. La guerre achevée, ils se groupèrent autour de lui en une *Association amicale des Pharmaciens mobilisés du Sud-Ouest* dont il fut le président d'honneur.

L'œuvre scientifique de BARTHE est très étendue. Elle embrasse la chimie pure, la chimie analytique, la pharmacie, la toxicologie, l'hydrologie, l'hygiène, etc.

La publication de sa thèse de doctorat ès sciences ne marque pas le terme de ses recherches dans la série des composés cyanogénés. Des notes insérées aux *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* y sont consacrées ainsi qu'à l'étude de dérivés bromés de la pyridine.

La plupart de ses travaux scientifiques ont été publiés dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques* et surtout dans le *Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*. Il fut l'animateur de ce journal pendant de longues années, en qualité de secrétaire général de la Société de Pharmacie, et lorsque cette assemblée, lors de son centenaire, voulut, en 1934, décerner un hommage à ses membres les plus éminents et les plus anciens, le nom de BARTHE fut associé à ceux de ses collègues DENIGÈS et BEILLE et à celui du pharmacien CANUYT.

En chimie analytique, BARTHE a donné de nombreuses méthodes originales dont plusieurs sont restées classiques : dosage des alcaloïdes, des salicylates, de l'acide borique et des borates, etc. De 1900 à 1914, il publia très régulièrement, dans le *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, la revue annuelle consacrée à la chimie analytique.

En pharmacie, bornons-nous à citer ses travaux sur les glycérophosphates, sur l'essai du sulfate de quinine, sur la stérilisation des catguts et des objets de pansements.

Son œuvre maitresse intéresse la toxicologie ; elle est considérable. On ne peut aborder la toxicologie de l'arsenic, des arsenicaux organiques, du plomb, du mercure, du bismuth, etc., sans se reporter aux méthodes et aux documents qu'il a publiés.

Officier de la Légion d'honneur depuis 1916, membre correspondant de la Société de Pharmacie de Paris, membre de diverses sociétés savantes, correspondant de l'Académie de Médecine, BARTHE reçut en récompense de ses travaux la médaille d'or du Ministère de la Guerre en 1894, la médaille BERTHELOT en 1910 et, en 1920, le prix MONTYON de l'Académie des Sciences.

Dans sa retraite, il aimait à recevoir les nombreux amis qu'il s'était faits au cours de sa carrière. La cordialité de son accueil, l'intérêt qu'il portait à la vie de la Faculté et de l'Hôpital faisaient oublier son âge. Pour ceux qui l'ont connu, la nouvelle de sa mort fut aussi imprévue que douloureuse. Ils partagent la peine de tous les siens et garderont de lui le souvenir d'un homme au cœur généreux et droit, dont la vie fut entièrement dirigée par le souci du devoir professionnel.

J. GOLSE,

Professeur à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux.

PRINCIPAUX TRAVAUX DU PROFESSEUR BARTHE

- La thérapeutique des Arabes de Kairouan. *Journ. d'Hist. natur. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 30 avril 1886, p. 61.
- Des eaux-vives dans le cercle militaire de Kairouan. *Arch. de Méd. et de Pharm. milit.*, 1886, 7, n° 5, p. 176-185.
- Diabète et arthritisme. *Thèse Doct. Méd.*, Bordeaux, 1886.
- Analyse d'un liquide pleurétique. *J. Pharm. et Chim.*, 1887, 5° s., 15, p. 545-549.
- Synthèses au moyen de l'éther cyanacétique. Ethers cyanosuccinique et cyanotricarballylique (avec A. HALLER). *C. R. Ac. Sc.*, 1888, 106, p. 1413-1416, et *Bull. Soc. chim. de Paris*, 1889, 3° s., 1, p. 298-305.
- Préparation du benzoylcyanacétate de méthyle et de la cyanacétophénone. *C. R. Ac. Sc.*, 1888, 106, p. 1416-1419.
- Synthèses opérées à l'aide de l'éther cyanosuccinique. Ethers méthyl, éthyl, propylcyanosucciniques. Ether éthyléthényltricarbonique. *C. R. Ac. Sc.*, 1889, 108, p. 297-300.
- Nouvelle synthèse : Ether benzylcyanosuccinique. *C. R. Ac. Sc.*, 1889, 108, p. 816-817.
- Nouvelles synthèses : Ether allylcyanosuccinique, cyanosuccinate et cyanotricarballylate de méthyle. *C. R. Ac. Sc.*, 1890, 111, p. 342-343 et 343-344.
- Méthylcyanosuccinate de méthyle. Ether méthyléthényltricarbonique, 1891, 112, p. 1013-1015.
- Synthèses au moyen des éthers cyanacétiques et cyanosucciniques. *Thèse Doct. Sc. phys.*, Paris, 1891 et *Ann. de Chim. et de Phys.*, 1892, 6° s., 27, p. 239-288.
- De la présence du baryum et du calcium dans les sels de strontium du commerce et dans le bromure de strontium en particulier. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1892, 32, p. 14-19.
- Préparation des sels de strontium purs (avec E. FALIÈRES). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1892, 32, p. 19-24 et *Bull. Soc. chim. Paris*, 1892, 3° s., 7, p. 104-108.
- Sur les phosphates de strontium. *C. R. Ac. Sc.*, 1892, 114, p. 1267-1269 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1892, 32, p. 276-278 et p. 295-301 ; *Bull. Soc. chim.*, 1892, 3° s., 7, p. 660-661.
- Sur l'élimination complète de la haryte dans les sels de strontium. Réponse à une note de M. J. CANNEPIN (avec E. FALIÈRES). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1892, 32, p. 145-147 et *Bull. Soc. chim. Paris*, 3° s., 7, p. 473-475.
- De l'action physiologique de quelques molécules organiques cyanogénées (cyanosuccinate de méthyle et dérivés) [avec FERRÉ]. *Arch. Physiol. normale et pathol.*, 1892, n° 3, p. 488.
- Dosage volumétrique des alcaloïdes. *C. R. Ac. Sc.*, 1892, 115, p. 512-514.
- Essai du sulfate de quinine et dosage de la quinine en présence des autres alcaloïdes du quinquina. *C. R. Ac. Sc.*, 1892, 115, p. 1085-1088 ; *J. Pharm. et Chim.*, 1893, 5° s., 27, p. 122-125 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1893, 33, p. 33-45.
- Tableaux analytiques et réactions usuelles des métaux et des acides. E. FÉAVER, édit., Bordeaux, 1893.
- Nouveau dosage de l'acide salicylique et des salicylates employés en thérapeutique. Application aux pansements salicylés. *Arch. Méd. et Pharm. milit.*, 1894, 23, p. 81-97 ; *Bull. Soc. chim. Paris*, 1894, 3° s., 11, p. 516-522 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1894, 34, p. 122-130 et p. 145-155.
- Dosage volumétrique de l'acide horique dans les horates. Application aux pansements horiqués. *J. Pharm. et Chim.*, 1894, 5° s., 29, p. 163-168 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1894, 34, p. 86-92.
- Dosage du salol et du crésalol ; Pansements salolés. *J. Pharm. et Chim.*, 1894, 5° s., 29, p. 489-491.
- Nouveaux dérivés des éthers cyanacétique et cyanosuccinique. *C. R. Ac. Sc.*, 1894, 118, p. 1268-1271.
- Sur le dosage volumétrique des sels minéraux de zinc. *Bull. Soc. chim. Paris*, 1895,

- 3^e s., 13, p. 82-85 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1895, 35, p. 1-5 p. 139-141.
- Sur les borates alcalins et le « boro-borate ». *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1895, 35, p. 45-49 et *J. Pharm. et Chim.*, 1895, 6^e s., 1, p. 303-307.
- Action de l'isocyanate de phényle sur l'acide tricarballoylique. *Congrès de l'A. F. A. Sc.*, Bordeaux, 1895, p. 245.
- De la présence du cuivre dans le benzoate de soude officinal. Benzoate de cuivre. *Congrès de l'A. F. A. Sc.*, Bordeaux, 1895, p. 246 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1895, 35, p. 211-215.
- Sur le dosage de l'acide borique. *J. Pharm. et Chim.*, 1895, 6^e s., 2, p. 345-347 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1895, 35, p. 291-293.
- Analyse de concrétions intestinales. *J. Pharm. et Chim.*, 1896, 6^e s., 3, p. 111-113 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1896, 36, p. 16-17.
- L'oxycyanure de mercure. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1896, 36, p. 42-45 et *J. Pharm. et Chim.*, 1896, 6^e s., 3, p. 182-184.
- Inconvénients et dangers de certains calorifères dans les salles d'opérations chirurgicales (avec L. SOULARD). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1896, 36, p. 38-42 et *Bull. Acad. Méd.*, 1896, 3^e s., 35, p. 47-48.
- Action générale des acides organiques fixes sur les acétates, et nouveau mode de préparation des salicylates métalliques. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1896, 36, p. 168-171.
- Sur la stérilisation des objets de pansements à l'hôpital Saint-André de Bordeaux (avec M. L. SOULARD). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1897, 37, p. 21-30 ; *Arch. Méd. et Pharm. milit.*, 1897, 29, p. 261-267 et *J. Pharm. et Chim.*, 1897, 6^e s., 5, p. 167-170.
- Analyse d'un calcul creux du rein et de son contenu. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1897, 37, p. 75-78 et *J. Pharm. et Chim.*, 1897, 6^e s., 5, p. 589-590.
- Analyse de l'huile de noix du noyer d'Amérique [*Juglans nigra* L.] (avec E. BOUTINEAU). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1897, 37, p. 193-198 et *J. Pharm. et Chim.*, 1897, 6^e s., 6, p. 268.
- Nouvelles synthèses à l'aide de l'éther cyanosuccinique. *C. R. Ac. Sc.*, 1897, 425, p. 182-183.
- Sur un appareil pratique de lixiviation. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1897, 37, p. 228-229.
- Détermination de la nature, des caractères et des réactions des diverses substances qui composent ce qu'on désigne généralement sous le nom « d'extractif » dans l'urine. (Rapport au II^e Congrès international de Chimie appliquée. Section IX, Paris, 1897, vol. IV, p. 120.)
- Rapports divers présentés au Conseil central d'Hygiène de la Gironde : 1895, 1897, 1898, 1900, 1901, etc.
- Analyse d'un volumineux calcul du rein. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1897, 37, p. 266-267.
- A propos de l'essai du sulfate de quinine commercial. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1898, 38, p. 41-42.
- Sur un procédé simple et rapide pour déterminer l'indice de saponification des corps gras. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1898, 38, p. 67-71.
- Rapport sur l'Assistance des vieillards et des incurables, présenté à la Commission consultative d'assistance publique de Bordeaux (24 avril 1899) [*Bulletin municipal de la Ville de Bordeaux*, 30 juillet 1899].
- Sur les émaux des ustensiles culinaires. *J. Pharm. et Chim.*, 1898, 6^e s., 8, p. 105-109 ; *Revue du service de l'Intend. milit.*, 1899, 12, p. 44-48 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1898, 38, p. 298-301.
- Analyse d'un liquide céphalo-rachidien. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1898, 38, p. 246.
- Dosage du soufre et des alcalis dans le foie de soufre. *J. Pharm. et Chim.*, 1898, 6^e s., 8, p. 533-537.
- Sur deux nouveaux acides organiques dérivés du cyanosuccinate d'éthyle. *Bull. Soc. chim. Paris*, 1899, 3^e s., 24, p. 176-181.

- De la stérilisation des objets de pansements. *Arch. provinc. de Chirurg.*, 1899, n° 10, p. 638-643.
- Action du bibromure d'éthylène sur le cyanacétate d'éthyle sodé. *Congrès de l'A. F. A. Sc.*, Paris, 1900, I, p. 151-152.
- Sur les phosphates ammonio-terreux. *Bull. Soc. chim. Paris*, 1900, 3^e s., 23, p. 422-425.
- Revue annuelle de Chimie analytique. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1900, 4, p. 389-403.
- Intoxications alimentaires par ingestion d'artichauts cuits. *J. Pharm. et Chim.*, 1900, 6^e s., 12, p. 414-417.
- Sur l'élimination et la recherche toxicologique de l'acide cacodylique (avec M. R. Péry). *J. Pharm. et Chim.*, 1901, 6^e s., 13, p. 209-214.
- Revue annuelle de Chimie analytique. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1901, 3, p. 158-173.
- Considérations sur la séparation, au moyen de la méthode classique, de l'arsenic et de l'antimoine mélangés en faibles proportions. *J. Pharm. et Chim.*, 1902, 6^e s., 15, p. 104-109.
- Sur la diagnose du sang humain par la réaction d'UHLÉNUTH. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1902, 42, p. 47-53 et p. 87-91.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1901. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1902, 5, p. 105-116.
- Sur la présence de l'arsenic dans la glycérine officinale. *J. Pharm. et Chim.*, 1902, 6^e s., 16, p. 52-55.
- Le glycérophosphate de bismuth. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1902, 42, p. 162-171.
- Sur la diagnose du sang humain par la réaction d'UHLÉNUTH (2^e note). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1902, 42, p. 289-296.
- Un hôtel des Sociétés savantes à Bordeaux. *J. de Méd. de Bordeaux*, 1^{er} juin 1902.
- A qui appartient une prescription médicale ? *J. de Méd. de Bordeaux*, 12 octobre 1902.
- La conférence internationale de Bruxelles sur l'unification des formules. *J. de Méd. de Bordeaux*, 30 novembre 1902.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1902. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1903, 7, p. 174-186.
- Tableaux analytiques accompagnés des réactions usuelles de métaux et des acides, 30 pages. Imprim. CASSIGNOL, FÉRET et C^{ie}, Bordeaux, 1903.
- Un empoisonnement par l'huile de croton. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1903, 43, p. 22-29.
- Action du bibromure d'éthylène sur le cyanacétate d'éthyle sodé. Communiqué au Congrès des Soc. savantes, Bordeaux, 1903.
- Sur la réaction BORDET-UHLÉNUTH (nouvelle note). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1903, 43, p. 201-204.
- Sur l'électrolyse appliquée au dosage du mercure en toxicologie. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1903, 43, p. 266-271 et *J. Pharm. et Chim.*, 1903, 6^e s., 18, p. 572-573.
- Méthylarsinate neutre de quinine. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1903, 43, p. 301-306.
- Formulaire pharmaceutique pour le nouveau service de Pharmacie des Bureaux de bienfaisance de la ville de Bordeaux. Bordeaux, 1903.
- Centenaire de la Société de Pharmacie de Paris. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1903, 43, p. 349-351.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1903. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1904, 9, p. 208-222.
- Un laboratoire officiel d'essai des nouveaux médicaments à composition définie. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1904, 44, p. 52-56 ; *J. Pharm. et Chim.*, 1904, 6^e s., 19, p. 384-388 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1905, 11, p. 29-32 et 12, p. 336-337.
- Le méthylarsinate de strychnine. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1904, 44, p. 118-121.
- La levure de bière envisagée comme médicament. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1904, 44, p. 134-139.

- Observations sur la cryoscopie du lait de femme. *J. Pharm. et Chim.*, 1904, 6^e s., 20, p. 355-357.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1904. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1905, 11, p. 342-356.
- Élimination totale de l'arsenic organique ingéré à l'état de méthylarsinate de sodium. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, 58, p. 59-60.
- Recherche toxicologique du mercure. *Atti del VI Congresso internazionale di Chimica applicata*, Roma, 5, p. 18-25.
- Sur la détermination du point de congélation de l'huile de foie de morue. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1905, 12, p. 207-209.
- Un dernier mot sur le projet de création d'un Laboratoire d'essai. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1905, 12, p. 336-337 et note p. 339.
- Composition du lait de chamelle. *J. Pharm. et Chim.*, 1905, 6^e s., 21, p. 386-388.
- Purification de la pyridine. *Bull. Soc. chim. Paris*, 1905, 3^e s., 33, p. 659-661.
- Action du bromure d'éthylène sur le cyanacétate d'éthyle sodé. *Bull. Soc. chim. Paris*, 1906, 3^e s., 35, p. 40-47.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1905. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1906, 13, p. 299-310.
- La diffusion des toxiques est un danger social. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1906, 13, p. 382-384.
- Contrôle des médicaments chimiques nouveaux. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1906, 13, p. 167-168.
- Sur le dosage iodométrique de l'acide borique. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1907, 47, p. 33-36.
- Contribution à la répartition de l'arsenic dans l'intoxication arsenicale. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1907, 47, p. 167-169.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1906. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1907, 14, p. 334-346.
- Recueil des Travaux du Conseil départemental d'Hygiène et des Comités sanitaires de la Gironde (avec Ch. BLAREZ). Vol. II, années 1905 et 1906. (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1908, 15, p. 489.)
- Sur quelques nouveaux dérivés bromés de la pyridine. *C. R. Ac. Sc.*, 1907, 145, p. 75-77.
- Le chimiste Z. ROUSSIN. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1908, 48, p. 23-25.
- Action de l'acide sulfosalicylique sur le borax. *C. R. Ac. Sc.*, 1908, 146, p. 408-411.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1907. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1908, 15, p. 322-334.
- Le nouveau Codex et les Pharmaciens. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1908, 48, p. 253-254.
- Dosage général du bore par la méthode volumétrique. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1908, 48, p. 271-274.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1908. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1909, 16, p. 529-533 et 601-607.
- Action des acides cacodylique et méthylarsinique sur le trichlorure d'antimoine (avec A. MINET). *C. R. Ac. Sc.*, 1909, 148, p. 1609-1611 et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1909, 49, p. 254-258 et 293-296.
- Empoisonnement par l'arsenic (affaire GILBERT), avec Ch. BLAREZ. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1909, 49, p. 110-114.
- De l'emploi des papiers réactifs pour la recherche de l'acide cyanhydrique dans les cas d'empoisonnement. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1909, 49, p. 343-347.
- Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux pour l'année 1909. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1910, 50, p. 2 à 22.
- Action de l'acide sulfosalicylique sur le phosphate trisodique. *C. R. Ac. Sc.*, 1910, 150, p. 401-403 ; *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1910, 50, p. 199-202. (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, 17, p. 300-301.)
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1909. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, 17, p. 448-460.

- Laboratoire officiel d'essai des médicaments. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, **17**, p. 276-277.
- Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux, pour l'année 1910. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1911, **51**, p. 7-18.
- Dosage du strontium en général et des sels de strontium du Codex en particulier. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1911, **51**, p. 251-255.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1910. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1911, **48**, p. 358-368.
- Phosphates d'uranyle et d'amines. *C. R. Ac. Sc.*, 1911, **452**, p. 1396-1397.
- Glycyrhizates d'amines (avec J. CAPIN). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1911, **51**, p. 206-211.
- De la recherche et du dosage du plomb en toxicologie et dans les expertises en général. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1911, **51**, p. 441-446.
- Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux pour l'année 1911. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1912, **52**, p. 7-25.
- Sur la recherche toxicologique du mercure. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1912, **52**, p. 337-341. *Congrès A. F. A. Sc.*, Nîmes, 1912.
- Sur l'élimination de l'arsenic organique. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1912, **52**, p. 342-345. *Congrès A. F. A. Sc.*, Nîmes, 1912.
- Revue annuelle de Chimie analytique de 1911. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1912, **49**, p. 350-358 et 414-420.
- Recherche de l'arsenic et du plomb dans des vins, des lies et des pépins provenant de vignes traitées à l'arséniate de plomb (avec P. CHARLES). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1912, **52**, p. 147-151 et *Bull. Soc. chim.*, 1912, 4^e s., **41**, p. 413.
- Sur la recherche toxicologique du mercure (avec Ch. BLAREZ). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1912, **52**, p. 337.
- Un cas d'empoisonnement aigu par l'anhydride arsénieux (avec Ch. BLAREZ). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1912, **52**, p. 475-477.
- Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux (année 1912). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1913, **53**, p. 6-13.
- Contribution à la toxicologie du bismuth et à sa localisation dans l'organisme. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1913, **53**, p. 21-28.
- Recueil des Travaux du Conseil départemental d'Hygiène de la Gironde. Vol. VI. Année 1912. (*J. Pharm. et Chim.*, 1913, 7^e s., **8**, p. 234.)
- Un nouvel indicateur de l'analyse volumétrique. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1913, **53**, p. 427-429 et *J. Pharm. et Chim.*, 1913, 7^e s., **8**, p. 516-517.
- Revue de Chimie analytique de l'année 1912. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1913, **20**, p. 415-423 et 485-491.
- Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux pour l'année 1913. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1914, **54**, p. 2-11.
- Revue de Chimie analytique de l'année 1913. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1914, **21**, p. 411-420 et 465-470.
- Sur la caractérisation et le dosage de l'arsenic dans les molécules organiques seules ou mélangées à des matières organiques. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1914, **54**, p. 340-348. (*J. Pharm. et Chim.*, 1915, 7^e s., **41**, p. 245-246.)
- Méthylarsinate d'antipyrine. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1914, **54**, p. 348-353 et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1915, **22**, p. 9-13.
- Cacodylate d'antipyrine. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1914, **54**, p. 353-355.
- Falsification des drains en caoutchouc employés en chirurgie. *J. Pharm. et Chim.*, 1915, 7^e s., **42**, p. 289-290.
- Sur les urines picriquées (avec M. FRÉDOUX). *J. Pharm. et Chim.*, 1916, 7^e s., **43**, p. 369-372.
- A nos lecteurs. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1917, **55**, p. 3-4.
- Toxicologie chimique. 1 vol. grand in-8^o, 580 pages, Vicaor frères, édit., Paris, 1918 ; (*J. Pharm. et Chim.*, 1918, 7^e s., **47**, p. 346-347. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1919, **26**, p. 134.)
- Sur un cas de saturnisme caractérisé par l'analyse chimique. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1919, **57**, p. 3-6.

- Sur les variations de l'acidité du suc gastrique *in vitro* (avec H. MALGOYRE). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1920, **58**, p. 54-57.
- Le sous-nitrate de bismuth est-il toxique ? *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1920, **58**, p. 117-120.
- De l'inspection des pharmacies. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1921, **59**, p. 126-129.
- Etude sur la dissociation de nouveaux sels organiques basiques et polyacides de quinine : citrométhylarsinate, lactométhylarsinate, benzométhylarsinate de quinine. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1921, **59**, p. 150-158. (*Bull. Soc. chim.*, 1922, 4^e s., **22**, p. 515-516.)
- Dosage volumétrique de l'hydratation de la quinine et de certains alcaloïdes précipités. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1921, **59**, p. 158-159. (*Bull. Soc. chim.*, 1922, 4^e s., **22**, p. 590.)
- Le tartrobismuthate de potassium et de sodium. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1922, **60**, p. 20-21 et *Bull. Soc. chim.*, 1922, 4^e s., **22**, p. 1393.
- A propos de l'inspection des pharmacies. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1922, **60**, p. 202-205.
- Détermination des taches de jaune d'œuf. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1924, **62**, p. 184-186.
- Notes pharmacologiques sur les principaux alcaloïdes du quinquina. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1924, **62**, p. 186-194. (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1925, **32**, p. 378.)
- Dosage des alcaloïdes totaux de l'opium (avec E. DUFILLO). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1925, **63**, p. 95-102. (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1925, **32**, p. 568-569.)
- Méthode pondérale de dosage des alcaloïdes de l'opium. Exposé des motifs qui ont conduit à préconiser cette méthode (avec E. DUFILLO). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1925, **63**, p. 165-170.
- Dosage volumétrique des alcaloïdes de l'opium (avec E. DUFILLO). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1925, **63**, p. 170-172.
- Sur la toxicologie du baryum. Recherche du toxique. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, **64**, p. 60-66.
- Influence des matières insolubles dans la conduite de l'appareil de MARSH (avec R. MASSY). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, **64**, p. 66-70. (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1926, **33**, p. 670.)
- Un cas d'empoisonnement par l'acide sulfurique. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, **64**, p. 194-196.
- Dosage du sodium. Nombreuses applications (avec E. DUFILLO). *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **182**, p. 1470-1473.
- Dosage du sodium ; applications aux eaux minérales et aux liquides biologiques. Lait fraudé par addition de bicarbonate de sodium (avec E. DUFILLO). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, **64**, p. 162-175. (*Bull. Soc. chim. de France*, 1927, 4^e s., **42**, p. 156.)
- Réclamation de priorité (à propos de l'essai des salicylates et des benzoates). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, **64**, p. 243.
- Élimination du sodium et du chlore dans le lait de vache. Fraude du lait par addition de sels de sodium (avec E. DUFILLO). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1926, **64**, p. 218-223. (*Bull. Soc. chim. de France*, 1927, 4^e s., **42**, p. 867.)
- Analyses chimiques des Eaux chaudes, de la Source salée et des eaux-mères de la ville de Dax. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1927, **65**, p. 137. (*Bull. Soc. chim. de France*, 1928, 4^e s., **44**, p. 499.)
- Dosage du chlore et du sodium dans les laits de quelques femelles de Mammifères (avec E. DUFILLO). *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1927, **65**, p. 208-211 ; *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, p. 613-615. — *Le Lait*, n^{os} 72-73, février-mars 1928. (*Bull. Soc. chim. de France*, 1928, 4^e s., **44**, p. 280 et 499.)
- Analyses chimiques des eaux du Petit Geyser, du Grand Geyser et du forage du Splendide de la Société immobilière et fermière de Dax. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1931, **69**, p. 81-82. (*Bull. Soc. chim. de France*, 1931, 4^e s., **50**, p. 2135.)

Dosage du chlore et du sodium dans le lait de brebis (avec E. DUFILHO). *Congrès de l'A. F. A. Sc.*, La Rochelle, 1928, et *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1928, **66**, p. 131-133 ; *Ann. Falsif. et Fraudes*, 1928, **21**, p. 578-579. (*Bull. Soc. chim. de France*, 1929, 4^e s., **46**, p. 343 et 728.)

Pages vécuées de Toxicologie. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1929, **67**, p. 28-40 et 117-131.

Eaux et boues ferrugineuses. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1932, **70**, p. 16-21.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I^o LIVRES NOUVEAUX

POLONOVSKI (Michel). **Eléments de biochimie médicale** (publiés avec le concours de MM. P. BOULANGER, P. CRISTOL, G. FLORENCE, A. GIBERTON, M. MACHEBEUF, H. ROBERT, J. ROCHE et C. SANNIÉ). Un volume de 694 pages, avec 57 figures. Prix : 465 francs. MASSON et C^{ie}, éditeurs, Paris, 1944. — Je ne sais s'il est parfaitement démontré que (FOURCROY disait) « tous les progrès éclatants de la chimie sont dus aux médecins » ; il est hors de doute, en tout cas, que le professeur POLONOVSKI a rendu à l'enseignement de la Biochimie les services les plus éclatants.

Après avoir publié, en 1934, avec LESPAGNOL, des *Eléments de Chimie organique biologique*, puis dirigé la publication de deux *Exposés annuels de Biochimie médicale*, il publie aujourd'hui, avec la collaboration de plusieurs spécialistes autorisés, des *Eléments de Biochimie médicale*.

Le premier de ces ouvrages, dont on attend incessamment une nouvelle édition, était fait d'un point de vue purement chimique. Le premier décrit les constituants organiques de la matière vivante ; les autres étudient leur évolution chez l'être vivant, et leur rôle dans l'organisme normal ou à l'état pathologique.

Sans entrer dans le détail des questions traitées, rappelons seulement que les diverses parties du nouvel ouvrage sont consacrées successivement aux sujets suivants : Eléments constituants de la matière vivante ; Phénomènes de la digestion ; Métabolismes intermédiaires ; Tissus, humeurs et sécrétions ; Excrétions ; Echanges nutritifs.

Il n'est pas un des sujets traités sur lesquels, au cours de ces dernières années, les conceptions anciennes n'aient été modifiées ou complétées. Les progrès sont incessants, ils accroissent et précisent nos connaissances ; il n'est pas possible à qui n'est pas « ouvrier » dans ce domaine de se tenir au courant des idées et des faits sans le secours de livres comme celui-ci. Cependant, ces « choses rudes », il les faut connaître, comme constituant la base essentielle de la pathologie, du diagnostic, du traitement. Elles prennent, en cette période où les précautions alimentaires sont au premier rang, une importance toute particulière.

Aussi le professeur POLONOVSKI doit être remercié pour le très grand service qu'il rend, par son livre, aux médecins, aux biologistes, aux pharmaciens, qui apportent au médecin, dans le domaine biochimique, particulièrement dans nos hôpitaux, une collaboration des plus utiles. Son traité est, dès maintenant, dans les mains de beaucoup d'entre eux, qui ne se bornent pas à être de purs techniciens de laboratoire.

MM. MASSON ont apporté à la publication de l'ouvrage leurs soins accoutumés et leur mérite, dans les difficultés du moment, est grand. Ils ont, une fois de plus, bien servi la science française. M. MASCRÉ.

RAVINA (A.). *L'année thérapeutique* (Année 1940 : quinzième année). Un vol. in-8° carré, 1941. Prix : 34 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1941. — Les ouvrages de cette série, qui paraissent chaque année avec une régularité remarquable, sont, rappelons-le, divisés en trois parties : I. *Maladies et symptômes*. Cette partie s'adresse plus directement au clinicien; elle contient, à chaque chapitre, la description des traitements nouveaux avec l'indication des auteurs qui les ont proposés. II. *Méthodes et techniques thérapeutiques*, comprenant les indications nouvelles d'agents thérapeutiques déjà connus : cryothérapie, impaludation, injections intraveineuses lentes, oxygénéothérapie dans les affections cardio-vasculaires, pneumo-péritoine, transfusion sanguine. III. *Médications nouvelles* : dans cette 3^e partie, nous trouvons cette année : le choc insulinaire; les emplois de la prostigmine; les sels mercuriels en oto-rhino-laryngologie; utilisation des sulfamides dans certaines dysenteries, dans l'érysipèle, le trachome et diverses affections; indications des vitamines B₁, D, E, K et P.

Une table alphabétique des matières récapitule les nombreux sujets traités de 1931 à 1939 inclus, tandis qu'une seconde table donne les titres et sous-titres des quarante petits chapitres dans lesquels sont rapportées les nouveautés médicales et thérapeutiques de l'année 1940.

Ainsi qu'on peut le voir par ce bref compte rendu, le volume de *L'Année thérapeutique* de 1940 est l'un des meilleurs parmi ceux constituant cette collection si utile et si bien documentée. R. WEITZ.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie biologique.

Le dosage des sucres réducteurs par la micro-sédimentation. VLADESCO (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **211**, p. 260. — Méthode basée sur la mesure, après centrifugation, de la quantité d'oxyde cuivreux formée; on lit, sur un tube capillaire gradué, la hauteur de la colonne de cet oxyde, en opérant dans des conditions déterminées. P. C.

Le dosage du soufre par micro-sédimentation. Application au sang. VLADESCO (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **211**, p. 642. — Méthode basée sur l'appréciation de la hauteur de la colonne du précipité de sulfate de baryum formé, après centrifugation. P. C.

Le complexe globine-hématine. PIETTRE (M.). *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 342. — En modifiant l'équilibre ionique d'une solution d'oxyhémoglobine, dans le sens de l'acidité, on peut faire flocculer partiellement ou totalement son groupe chromophore; les zones de pH favorables à cette peptisation sont comprises entre 4 et 4,18. Les deux fractions globine et hématine sont deux colloïdes de charge électrique différente, la première se comportant comme électropositive et la seconde comme électronégative. Il semble donc logique d'admettre que l'oxyhémoglobine n'est pas une combinaison, mais un complexe de deux colloïdes, à l'état de gel, dispersés l'un dans l'autre à la façon des solutions solides des alliages. P. C.

Le dosage du potassium dans les liquides biologiques par micro-sédimentation. VLADESCO (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1944, **242**, p. 394. — La méthode consiste à mesurer, après centrifugation, la hauteur du précipité de cobaltinitrite de potassium formé dans un tube capillaire. P. C.

Dosage de l'aneurine (vitamine B₁) par fermentation alcoolique. THIVOLLE (L.) et JACQUOT (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1944, **242**, p. 459. — L'aneurine estérifiée par l'acide pyrophosphorique (cocarboxylase) joue un rôle important dans la fermentation alcoolique. En présence d'un milieu fermentaire convenablement choisi, l'adjonction d'aneurine stimule la vitesse de fermentation. La technique des auteurs est basée sur le dosage de l'alcool par chromométrie. P. C.

L'isolement de la vitamine K₁. The isolation of vitamin K₁. MAC KEE (R. W.), BINKLEY (S. B.), THAYER (S. A.), MAC CORQUODALE (D. W.) et DOISY (E. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 327. — La vitamine K₁ pure et cristallisée a pu être isolée de la farine de poisson putréfiée; cette vitamine serait une naphtoquinone 2,3-disubstituée, et son dérivé, le diacétate de dihydro-vitamine K₁, possède une activité égale à la moitié de celle de la vitamine. R. L.

Les absorptions ultra-violettes des vitamines K₁, K₂ et de quelques-uns de leurs composés. The ultraviolet absorption of vitamins K₁, K₂, and some related compounds. EWING (D. T.), VANDENBELT (J. M.) et KAMM (O.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 345. — Les courbes d'absorption ultra-violette des vitamines K₁ et K₂ ont été étudiées ainsi que celles de certaines 1,4-naphtoquinones substituées, avec lesquelles elles présentent une grande analogie qui est en faveur de la structure 1,4-naphtoquinone de ces vitamines. R. L.

Constitution et synthèse de la vitamine K₁. The constitution and synthesis of vitamin K₁. MAC CORQUODALE (D. W.), CHENEY (L. C.), BINKLEY (S. B.), HOLCOMB (W. F.), MAC KEE (R. W.), THAYER (S. A.) et DOISY (E. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 337. — Les réactions chimiques et la synthèse prouvent que la vitamine K₁ n'est autre que la 2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone. R. L.

Activité vitaminique K dans les séries de la benzoquinone. Vitamin K activity in the benzoquinone series. ANSBACHER (S.) et FERNHOLZ (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 1, p. 399. — La benzoquinone, la toluquinone, la triméthylquinone et la duroquinone ne possèdent pas l'activité vitaminique K. Par contre, la phlorone ou 2,5-diméthylbenzoquinone possède une activité de 1 unité par milligramme et la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone une activité 2.000 fois supérieure. R. L.

Pharmacodynamie.

Apnées toxiques et thionine, bleu de toluyène; empêchement de l'apnée adrénalinique, inversion de l'apnée par la yohimbine. HAZARD (R.), CHEYNOL (J.) et QUINQUAUD (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 612-614. — La thionine et le bleu de toluyène empêchent dans le même sens que le bleu de méthylène les apnées par l'adrénaline et la yohimbine. P. B.

Empêchement d'apnées toxiques (adrénaline, yohimbine) par l'apomorphine chez le lapin. HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et QUINQUAUD (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 630-632. — L'apomorphine empêche les apnées par l'adrénaline et par la yohimbine chez le lapin comme chez le chien, mais, chez le lapin, la dose à injecter doit être plus élevée.

P. B.

Etude de l'action de l'adrénaline sur l'intestin. LUCAS (G. H. W.) et BONNYCASTLE (D. D.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1938, **60**, p. 195-205. — Les concentrations élevées d'adrénaline exercent un effet persistant sur l'intestin et la récupération complète de l'activité intestinale ne se produit pas.

P. B.

Action de la synéphrine et de la néosynéphrine sur la membrane nictitante du chat. BACQ (Z. M.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1938, **60**, p. 456-461. — L'action de la l-néosynéphrine sur la membrane nictitante normale, cocaïnisée ou énercée, est très semblable à celle de l'adrénaline. Sur le muscle normal, l'action de la néosynéphrine est 3,5 à 4 fois plus faible que celle de l'adrénaline. L'action de l'isomère racémique en para (synéphrine) est beaucoup plus faible, non augmentée par la cocaïne, mais exagérée par l'énervation.

P. B.

Action des dérivés barbituriques sur le système neuro-végétatif : influence du véronal sodique sur l'hypertension adrénalinique. MARRI (R.) et MARTINETTI (R.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, **61**, p. 418-427. — Le véronal accentue la réponse hypertensive de l'adrénaline et atténue l'hypotension acétycholinique par action paralysante sur le parasympathique. De plus, le véronal, non constamment du reste, diminue l'inhibition respiratoire déterminée par l'adrénaline par diminution de la réflexivité sinocarotidienne.

P. B.

Les actions des dérivés de l'adrénaline sur le muscle lisse.
VIII. Réponses des muscles lisses énervés de l'iris et de l'intestin à l'épinine, à la synéphrine et aux dérivés de l'amphétamine (benzédrine). DRAKE (M. E.), JOHN (R.), RENSHAW (F.) et THIENES (C. H.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, **61**, p. 494-503. — La dégénérescence des fibres nerveuses post-ganglionnaires sympathiques innervant l'iris du chat et du lapin et l'intestin grêle du lapin sensibilisent ces organes à l'action de l'adrénaline, de l'épinine, de la méthahydroxyphénylpropanolamine, de la parahydroxyphénylpropanolamine et de la 4,3-dihydroxyphénylpropanolamine. L'intestin énercé est sensibilisé à la phénylpropanolamine (propadrine) mais l'iris énercé ne l'est pas. L'iris énercé de lapin est sensibilisé à la lévo-méta-synéphrine (néosynéphrine), mais non l'intestin énercé de lapin ou l'iris énercé de chat. La dextro-méta-synéphrine et la dextro-para-synéphrine ne dilatent pas la pupille. La para-hydroxy-benzédrine (parédrine) contracte l'intestin et n'a pas d'effet sur l'iris de chat; elle détermine de la mydriase de l'œil normal de lapin, mais n'a pas d'effet sur l'iris énercé de lapin. Comparaison de ces effets avec l'effet de la cocaïne sur les actions pressives de ces drogues.

P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN

SOMMAIRE

Pages.	Pages.
Mémoires originaux :	Notes de Phytothérapie :
M. MASCRÉ et J. LOISEAU. — Dosage des alcaloïdes par précipitation silicotungstique et colorimétrie. 273	Henri LECLERC. — Le Myrte (<i>Myrtus communis</i> L.). Sa légende, son histoire, ses vertus thérapeutiques. 319
A. LESPAGNOL et R. MERVILLE. — Contribution à la recherche toxicologique de l'apiol. 280	Variétés :
Jean RÉGNIER et Suzanne LAMBIN. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (<i>suite</i>). 285	Prof. Em. PERROT. — Une parenté systématique entre des organismes végétaux garantit-elle une constitution chimique analogue ? Des propriétés chimiques pharmacologiques ou industrielles analogues garantissent-elles une parenté systématique des organismes producteurs? 325
Gaston DASTUGUE. — Sur un mode nouveau de dosage biologique de quelques alcaloïdes. 301	Bibliographie analytique :
RAYMOND-HAMET. — Contribution à l'étude de la toxicité de la strychnine. Détermination, chez le cobaye, de la dose mortelle du chlorhydrate de cet alcaloïde administré par les voies intra-péritonéale et sous-cutanée. 306	1 ^o Livres nouveaux, Thèses. 327
	2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes. 329

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Dosage des alcaloïdes par précipitation silicotungstique et colorimétrie.

La technique proposée consiste à précipiter les alcaloïdes, en solution acide, par l'acide silicotungstique et à doser colorimétriquement l'excès d'acide silicotungstique. Pour cela, on fait réagir sur le liquide séparé du précipité le chlorure titanéux et on apprécie au colorimètre la coloration bleue développée par réduction de WO_3 . Dans ces recherches, on a utilisé le photomètre de PULFRICH.

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

Publication périodique mensuelle.

BULL. SC. PHARM. (Septembre-Octobre 1941).



G. BERTRAND, en 1899 [1], a proposé, pour doser les alcaloïdes, d'utiliser leur précipitation, en liqueur acide, par l'acide silicotungstique. Le précipité obtenu, lavé pour éliminer l'excès de réactif précipitant, est séché, puis calciné. Le résidu de la calcination, constitué par SiO_2 , 12 WO_3 , est pesé. Multiplié par un coefficient vérifié expérimentalement, le poids du résidu donne le poids d'alcaloïde correspondant.

En effet, dans des conditions bien déterminées, le précipité de silicotungstate d'alcaloïde possède une composition définie. Celle-ci varie, d'ailleurs, avec l'alcaloïde. Elle correspond, pour le plus grand nombre, à la formule $[\text{SiO}_2, 12 \text{ WO}_3], 4 \text{ Alc.}, n \text{ OH}_2$; pour certains, elle est : $[2 \text{ SiO}_2, 24 \text{ WO}_3], 7 \text{ Alc.}, n \text{ OH}_2$ (aconitine, lobéline) ou $[\text{SiO}_2, 12 \text{ WO}_3], 3 \text{ Alc.}, n \text{ OH}_2$ (caféine). Il est parfois très difficile d'obtenir un précipité de composition bien définie (brucine, d'après B. KLJATSKINA et M. STRUGADSKJ [3]).

La méthode de G. BERTRAND, extrêmement précise, très sensible en raison du poids moléculaire relativement élevé du reste minéral par rapport à celui de l'alcaloïde, a rendu de très grands services; elle a été appliquée dans de très nombreux cas. Cependant, elle présente, au point de vue pratique, une petite difficulté: les lavages sont délicats et toujours longs; d'autre part, il est difficile, pour de très petites quantités d'alcaloïde, de recueillir intégralement le précipité.

Nous avons pensé à réaliser un dosage « par reste », en dosant l'excès d'acide non précipité à l'aide d'une méthode colorimétrique.

ROJAHN et SEIFERT [4] avaient bien déjà préconisé un dosage colorimétrique des alcaloïdes par précipitation silicotungstique; mais ils dosaient, eux, l'acide du précipité alcaloïdique et la technique est de ce fait plus compliquée. Pour cela, le précipité recueilli est traité par un alcali et l'alcaloïde libéré est enlevé par l'éther ou le chloroforme. Dans la liqueur alcaline privée d'alcaloïde, l'acide silicotungstique est réduit par le chlorure titanéux⁽¹⁾ et la coloration bleue qui se développe est dosée colorimétriquement. On ne peut opérer directement sur le précipité, car, si on fait agir sur un silicotungstate d'alcaloïde en suspension dans une liqueur acide, le chlorure titanéux, il n'y a pas réduction; la coloration bleue n'apparaît pas.

Il nous a semblé plus indiqué de doser directement l'excès d'acide non précipité.

Nous avons d'abord établi les conditions les meilleures pour réaliser ce dosage colorimétrique à l'aide du photomètre de PULFRICH. Plusieurs réactions de réduction de l'acide tungstique ont été

1. Le dosage de WO_3 par réduction sous l'influence du chlorure de titane a été proposé pour la première fois par TRAVERS, pour doser W dans les minerais et alliages. C. R. Ac. Sc., 1918, 166, p. 416 et Ann. Chim. 1919, 9^e s., 12, p. 1-128.

essayées, avant d'adopter définitivement la réaction au chlorure titaneux.

Ni l'hydroquinone, ni l'hypophosphite de sodium, ni le bisulfite de sodium ne donnent de coloration bleue.

Nous avons employé la poudre de zinc en liqueur acide. La coloration bleue apparaît rapidement ; mais elle n'atteint pas immédiatement son maximum et la teinte s'abaisse ensuite rapidement. La liqueur est très sensible à l'oxydation, même si l'on opère sous une couche de toluène, qui retarde seulement la décoloration.

Nous avons aussi utilisé le chlorure stanneux. Quand on ajoute la solution stanneuse à la liqueur acide, il n'y a pas coloration ; celle-ci n'apparaît que par alcalinisation ultérieure du mélange. On ne peut obtenir de résultats quantitatifs satisfaisants qu'en procédant aux additions successives des réactifs et à la lecture dans des conditions de temps bien déterminées : encore n'obtient-on que des valeurs approchées.

Le chlorure titaneux, par contre, nous a donné toute satisfaction.

Nous préparons la solution de chlorure titaneux à partir de la solution commerciale à 15 %, en mêlant :

Solution à 15 %	1 vol.
Solution ClH. $\frac{1}{4}$ N	9 vol.

La solution obtenue est sensiblement N/10 en chlorure titaneux. Elle est pratiquement stable si on a soin de la conserver, selon les indications d'ESPIL et GENEVOIS [2], sous atmosphère de CO₂, dans une burette automatique.

Pour établir la courbe des extinctions, nous sommes partis d'une solution d'acide silicotungstique R.P. cristallisé, dans ClH officinal, à 2 %. Cette solution est diluée dans des proportions déterminées pour les essais, avec ClH officinal à 2 %. Le titre de la solution mère est vérifié par calcination et pesée du résidu.

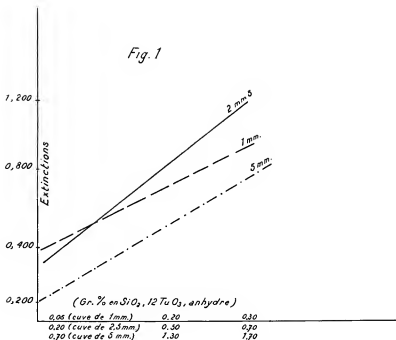
Pour le dosage, la solution silicotungstique est additionnée de 1/10^e de son volume de la solution de chlorure titaneux. La coloration bleue apparaît immédiatement ; elle atteint d'emblée son maximum et reste stable pendant plusieurs heures. La floculation n'apparaît pas avant plusieurs heures ; il n'y a donc pas à craindre d'être gêné par la forme colloïdale dans l'observation photométrique.

L'examen au photomètre de PULFRICH se fait par rapport à l'eau chlorhydrique à 2 %. On utilise l'écran S 72 ($\lambda = 729 \text{ m}\mu$), choisi après l'établissement de la courbe de couleur typique. La solution de chlorure titaneux étant entièrement transparente pour ces radiations, un excès de ce réactif n'est pas gênant. A l'aide de dilutions progressives, nous avons établi la courbe des coefficients d'extinction

pour cuves de 1, de 2,5 et de 5 mm. Les courbes sont pratiquement des droites (fig. 1).

Les données de la courbe ont été établies de telle façon que le coefficient déterminé donne immédiatement le pourcentage de la solution titrée en anhydride $[\text{SiO}_2, 12 \text{ WO}_3]$.

En utilisant les cuves de 1, de 2,5 et de 5, nous pouvons établir le titre de solutions contenant de 0 gr.,05 à 2 gr. % d'acide silico-



tungstique. On peut augmenter la sensibilité du dosage en utilisant des cuves de plus grande épaisseur.

Pour le dosage d'un alcaloïde, nous opérons de la façon suivante.

1° On mélange :

Solution d'acide silicotungstique à 5 % 2 cm³.

Eau chlorhydrique à 2 % Q. S. 20 cm³.

(la solution d'acide silicotungstique elle-même est, comme nous l'avons dit, obtenue en dissolvant l'acide silicotungstique dans l'eau chlorhydrique).

Cette dilution va servir de témoin ; il n'est pas nécessaire que son titre soit rigoureux, puisqu'elle sera dosée colorimétriquement en même temps que la liqueur de précipitation. Pour la même raison,

on n'a pas à tenir compte de l'altération possible de la solution depuis le moment de sa préparation.

2° D'autre part, on mélange, dans un tube à centrifuger :

Solution alcaloïdique.	4 cm ³ .
Eau chlorhydrique à 2 %, environ	7 cm ³ .
Acide silicotungstique à 5 %, exactement.	2 cm ³ .

Après agitation et repos, on centrifuge. On décante la liqueur surnageante dans une fiole jaugée de 20 cm³. On remet en suspension le précipité alcaloïdique dans quelques centimètres cubes d'eau chlorhydrique et on centrifuge à nouveau. On joint la liqueur surnageante au liquide précédemment recueilli (l'expérience nous a montré qu'un seul lavage est en général suffisant). On complète au volume de 20 cm³. On agite. On a réalisé ainsi la même dilution que pour la solution silicotungstique ; on retrouvera ici l'acide non précipité.

Il arrive que le liquide surnageant le précipité soit trouble. Il faut éviter de filtrer : le filtre retient de l'acide silicotungstique ; on centrifugera. (D'ailleurs, le trouble est constitué par le silicotungstate d'alcaloïde et l'expérience nous a montré que si l'on fait agir le chlorure titaneux sur un précipité de silicotungstate d'alcaloïde en suspension dans une liqueur chlorhydrique, il n'y a pas réduction.)

On procède enfin au titrage des deux liqueurs.

A 5 cm³ de chacune des liqueurs I et II, on ajoute 0 cm³, 5 de solution de chlorure titaneux ; après agitation, on peut procéder immédiatement à l'examen photométrique. Des coefficients, on passe immédiatement au titre des deux liqueurs ; la différence constatée correspond à l'acide précipité par l'alcaloïde.

Voici quelques exemples numériques obtenus en dosant, suivant la technique précédente, des solutions contenant respectivement :

- 1 % de sulfate d'atropine, soit 0,8329 d'atropine base ;
- 1 % de nitrate de pilocarpine, soit 0,7646 de pilocarpine base ;
- 1 % de sulfate de strychnine, soit 0,7882 de strychnine base.

1° Sulfate d'atropine.

Coefficient d'absorption observé :

A. Pour le témoin	0,682
B. Après précipitation : premier essai.	0,520
B'. Après précipitation : deuxième essai	0,522

Pourcentage en anhydride silicotungstique :

Pour A	0,404
Pour B	0,301
Pour B'	0,302

Pour les 20 cm³ des liqueurs mises en œuvre, la teneur effective en anhydride est :

Pour A	80 milligr. 8
Pour B	60 milligr. 2
Pour B'	60 milligr. 4

La quantité d'anhydride précipitée par l'alcaloïde est :

Pour B : 80,8 — 60,2	20 milligr. 6
Pour B' : 80,8 — 60,4	20 milligr. 4

Les quantités correspondantes d'alcaloïde sont obtenues en multipliant le poids d'anhydride précipité par le coefficient 0,4064.

Ce sont les quantités d'alcaloïde contenues dans 1 cm³ de la solution soumise à l'essai. En multipliant par 100, on aura le titre de la solution.

On trouve ainsi :

D'après B ($20,6 \times 0,4064 \times 100$)	0,8374
D'après B'	0,829

Le titre réel étant de 0,8329, l'erreur est de + 0,5 % en B —, de — 0,46 % en B'.

2° *Nitrate de pilocarpine*. En opérant et raisonnant comme précédemment, on trouve :

Coefficient d'extinction :

Pour A	0,733
Pour B	0,526
Pour B'	0,528
Moyenne de B et B'	0,527

On en déduit :

Pourcentage en anhydride :

Pour A	0,436
Pour B-B' (moyenne)	0,305

Teneur effective en anhydride de 20 cm³ de liqueurs :

Pour A	87 milligr. 2
Pour B-B'	64 milligr.

Anhydride silicotungstique précipité : 26 milligr. 2.

Titre en alcaloïde de la solution titrée :

$$26 \text{ milligr.} \times 0,2925 \times 100 = \dots\dots\dots 0,7663 \%$$

Le chiffre théorique étant 0,7676, l'erreur est de — 0,17 %.

3° *Sulfate de strychnine*.

Coefficient d'extinction :

Pour A	0,804
Pour B	0,654
Pour B'	0,656
Moyenne de B et B'	0,655

On en déduit :

* Pourcentage en anhydride :

Pour A	0,481
Moyenne pour B et B'	0,655

Teneur en anhydride pour 20 cm³.

Pour A	96 milligr. 2
Moyenne de B et B'	77 milligr. 4
Anhydride précipité	18 milligr. 8

Teneur en alcaloïde de la solution titrée :

18 milligr., $8 \times 0,422 \times 100 =$	0,7891
Chiffre théorique	0,7882
Erreur	0,12 %

Nous poursuivons maintenant, avec la collaboration de M^{lle} G. MAILLARD qui, déjà, a bien voulu vérifier nos premiers résultats, l'application de notre technique à divers alcaloïdes et aux formes pharmaceutiques.

La technique que nous proposons n'est pas et ne saurait être plus précise que la technique initiale de G. BERTRAND. Elle est plus rapide et, de ce fait, se prête particulièrement bien aux dosages en série. D'autre part, elle est avantageuse quand il s'agit de doser de très petites quantités pour lesquelles il est difficile de recueillir intégralement le précipité, parce que les lavages, parfois prolongés avant calcination risquent d'en dissoudre une partie qui, portant sur un précipité peu abondant, n'est pas négligeable.

M. MASCRÉ

et

J. LOISEAU.

(Laboratoire de Matière médicale
de la Faculté de Pharmacie de Paris
et Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Saint-Antoine.)

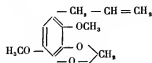
BIBLIOGRAPHIE

- [1] BERTRAND (G.). L'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes. C. R. Ac. Sc., 1899, 128, p. 742-745.
Sur l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes. Bull. Soc. chim., 1899, 3^e s., 21, p. 434-439 et Bull. Mus. Hist. nat., 1899, 5, p. 192-194.

- [2] ESPIL (L.) et GENEVOIS (L.). Microdosage de la vitamine C. *Bull. Soc. chim.*, 1938, 5^e s., 5, p. 1532-1535.
- [3] KLJATSKINA (B.) et STRUGADSKI (M.). Die Bestimmung des Bruzins als Silikowolframat und zur Analyse von Samen Strychni. *Arch. der Pharm.*, 1929, 267, p. 177-192.
- [4] ROJAHN (C. A.) et SEIFERT (Rudolf). Neue Methoden zur kolorimetrischen Alkaloidbestimmung. *Arch. der Pharm.*, 1930, 268, p. 499-520.

Contribution à la recherche toxicologique de l'apiol.

L'apiol, principe actif du persil, a pour formule :



Il est utilisé en thérapeutique comme emménagogue, et son emploi à doses élevées a été de nombreuses fois signalé comme abortif.

L'apiol donne avec certains réactifs des colorations diverses : une solution d'apiol donne avec l'acide sulfurique concentré une coloration rouge.

JORISSEN ⁽¹⁾ a proposé une réaction qui consiste à ajouter à une solution d'apiol de l'eau de chlore jusqu'à trouble persistant, puis de l'ammoniaque goutte à goutte ; il se développe une coloration rouge.

En 1909, LABAT ⁽²⁾ signala une réaction colorée donnée par tous les composés organiques aromatiques possédant un groupement mé-

thylène dioxy : $\text{CH}_2 \begin{array}{l} \text{O—} \\ \text{—O—} \end{array}$

L'auteur a étudié en particulier la narcotine, la narcéïne, le safrol, l'isosafröl et l'apiol.

Voici en quoi consiste cette réaction de LABAT :

Dans un tube à essais, on introduit 2 cm³ d'acide sulfurique concentré, une goutte de solution alcoolique de certains phénols et une goutte d'une solution alcoolique de composés possédant un groupement méthylène-dioxy, puis on porte le tube dans un bain-marie bouillant et il se développe une coloration qui varie avec le phénol employé. LABAT indique l'acide gallique comme étant le composé

1. Cité par L. BARTHE. Toxicologie chimique. Vigor, éditeur, 1918, p. 503.

2. LABAT. *Bull. Soc. chim. de France*, 1909, (4^e s.), 5, p. 745.

phénolique donnant la meilleure coloration en milieu sulfurique et en présence d'un méthylène-dioxy.

Nous avons étudié cette réaction plus particulièrement au sujet de l'apiol, en vue de son application éventuelle pour la recherche toxicologique de ce composé.

A. — ESSAIS SUR UNE SOLUTION ALCOOLIQUE D'APIOL.

Nous avons préparé pour effectuer nos essais une solution contenant 0,10 pour 100 cm³ d'alcool à 95°.

Dans un tube à essais nous avons introduit 2 cm³ d'acide sulfurique concentré, une goutte de solution alcoolique d'acide gallique au 1/20° et une goutte de la solution alcoolique d'apiol ; le tube est ensuite plongé dans un bain-marie bouillant ; au bout de quarante-cinq secondes environ, il se développe, comme l'a signalé LABAT, une coloration vert émeraude intense ; de plus, comme l'a indiqué l'auteur, si on étend cette solution colorée d'acide sulfurique en quantité suffisante pour procéder à un examen spectroscopique, on constate la présence d'une bande d'absorption située au milieu du rouge et une autre moins intense au milieu du jaune.

Si, d'autre part, on ajoute à cette solution colorée en vert en milieu sulfurique, de l'acide acétique, et que l'on chauffe à nouveau au bain-marie, il se développe une coloration rouge violacée qui, examinée au spectroscope, présente une bande d'absorption située dans la région jaune du spectre.

B. — DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ DE LA RÉACTION.

Nous avons procédé à la détermination de la limite de sensibilité de la réaction.

Pour cela, nous avons préparé une solution-mère d'apiol dans l'alcool et effectué ensuite des dilutions successives. Sur chacune de ces nouvelles solutions, nous avons pratiqué la réaction de LABAT comme nous l'avons indiqué plus haut.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Solution-mère à 2 gr. pour 1000 cm³.

Dilution 1, solution-mère au demi, soit 1 gr. pour 1.000 cm ³ .	Réaction nette.
Dilution 2, solution 1 au demi, soit 0 gr. 50 pour 1.000 cm ³ .	Réaction nette.
Dilution 3, solution 2 au demi, soit 0 gr. 25 pour 1.000 cm ³ .	Réaction nette.
Dilution 4, solution 3 au demi, soit 0 gr. 12 pour 1.000 cm ³ .	Réaction nette.
Dilution 5, solution 4 au demi, soit 0 gr. 06 pour 1.000 cm ³ .	Réaction nette.
Dilution 6, solution 5 au demi, soit 0 gr. 03 pour 1.000 cm ³ .	Réaction nette.
Dilution 7, solution 6 au demi, soit 0 gr. 015 pour 1.000 cm ³ .	Réaction négative.

En conclusion, on voit que la réaction est nette jusqu'à la dilution n° 6, c'est-à-dire jusqu'à une concentration en apiol de l'ordre de 1 p. 30.000 environ.

C. — APPLICATION A LA RECHERCHE DE L'APIOL DANS L'URINE.

Considérant la grande sensibilité de cette réaction, nous avons essayé de l'appliquer à la recherche de l'apiol dans l'urine.

Essais sur une urine additionnée d'apiol. Nous avons introduit de l'apiol dans la proportion de 0 gr.,10 p. 1.000.

a) *Défécation.* — Dans un vase à précipiter nous avons introduit 250 cm³ d'urine et 25 cm³ de solution de COURTONNE. Il se forme un abondant précipité. On filtre ; on recueille le filtrat dans une ampoule à décantation.

b) *Extraction de l'apiol.* — On acidifie avec de l'acide acétique (3) et on ajoute une vingtaine de cm³ d'éther. On agite l'ampoule plusieurs fois et on laisse les deux couches se séparer. On enlève la partie aqueuse et on verse la liqueur éthérée dans une petite capsule. On évapore l'éther au bain-marie, et on reprend le résidu par 5 cm³ d'alcool à 95°.

c) *Caractérisation de l'apiol.* — Dans un tube à essais, on introduit 2 cm³ d'acide sulfurique concentré, une goutte de solution d'acide gallique au 1/20°, une goutte de la solution alcoolique précédente. On porte le tube au bain-marie bouillant, il se développe une coloration verte. En examinant le mélange au spectroscope, on voit apparaître une bande d'absorption très nette située dans le rouge. On ajoute au mélange de l'acide acétique et on porte le tube à nouveau au bain-marie ; on voit se développer une coloration rouge violacée.

D. — APPLICATION A LA RECHERCHE DE L'APIOL DANS LE SANG.

Après avoir appliqué la réaction de LABAT à la recherche de l'apiol dans l'urine, nous avons tenté de l'appliquer au sang.

1° *Essais sur du sang additionné d'apiol.* — Nous avons ajouté à du sang humain de l'apiol, à raison de 0 gr.,01 pour 100 cm³ de sang. Nous avons fait nos essais sur 10 cm³ de cette solution. Voici comment nous avons opéré :

3. Nous avons vu que certains alcaloïdes à groupement méthylène dioxy donnaient aussi la réaction de LABAT. L'acidification avant l'extraction éthérée a pour but d'empêcher ces composés basiques de passer dans l'éther. Dans le cas de la présence suspectée de l'opium, cette acidification devrait être réalisée très franchement par l'acide chlorhydrique et, sans doute, une deuxième purification serait nécessaire en raison de la forte dissociation hydrolytique des sels de narcotine.

a) *Défécation*. — Ces 10 cm³ de sang sont introduits dans un vase à précipiter, puis additionnés goutte à goutte, et, en agitant constamment, d'une solution d'acide trichloracétique à 20 p. 100 (10 cm³). Il se forme un abondant précipité ; on filtre et on recueille le filtrat dans une ampoule à décantation.

b) *Extraction de l'apiol*. — Au filtrat précédent on ajoute 20 cm³ d'éther, et on agite l'ampoule à plusieurs reprises. On laisse les deux couches se séparer, on soutire la partie aqueuse. On verse la liqueur éthérée dans une capsule, et on évapore l'éther au bain-marie. On reprend le résidu par 5 cm³ d'alcool et, sur cette solution alcoolique, on exécute la réaction colorée de LABAT suivant la technique que nous avons décrite plus haut à propos de l'urine.

c) *Caractérisation de l'apiol*. — Voir plus haut la technique de la réaction à propos de l'urine.

Avec la concentration indiquée la réaction colorée obtenue est extrêmement nette.

APPLICATION A LA RECHERCHE DE L'APIOL DANS LES VISCÈRES. — A propos d'une mort où l'avortement par l'apiol avait été suspecté, nous avons été amenés à rechercher ce toxique dans les viscères. Voici la technique que nous avons employée :

1° *Recherche de l'apiol dans le foie*. — Environ une vingtaine de grammes de foie sont finement hachés et le tout est introduit dans un mortier et trituré jusqu'à obtention d'une bouillie. Puis on ajoute environ 20 cm³ d'une solution d'acide trichloracétique à 20 p. 100, petit à petit et en triturant constamment. Après quelques instants de contact, on jette le tout sur un filtre et on recueille le filtrat limpide dans une ampoule à décantation. On ajoute alors une vingtaine de cm³ environ d'éther, et on agite l'ampoule à plusieurs reprises. On laisse ensuite en repos et on soutire la couche aqueuse. La partie éthérée est versée dans une capsule et évaporée au bain-marie. Le résidu est repris par 5 cm³ d'alcool et sur cette solution alcoolique on effectue la réaction de LABAT comme nous l'avons décrite plus haut à propos de l'urine.

2° *Recherche de l'apiol dans le rein*. — Nous avons effectué cette recherche exactement comme dans le foie.

Nous avons obtenu des résultats positifs dans ces deux organes. Les colorations étaient très nettes et, au spectroscope, les bandes d'absorption correspondaient exactement à celles indiquées par LABAT.

3° *Opération identique sur un foie et un rein normaux*. — Nous avons effectué ensuite la recherche de l'apiol dans des organes normaux. La réaction colorée de LABAT fut tout à fait négative.

ETUDE DE L'ÉLIMINATION DE L'APIOL. — Après avoir mis au point la recherche de l'apiol dans le sang et dans les urines, nous avons voulu nous rendre compte jusqu'à quel point il serait possible de le mettre en évidence dans le sang et l'urine après ingestion d'une dose médicamenteuse.

Pour cela nous avons fait absorber à trois sujets différents 3 capsules d'apiol à 0 gr.,20 par jour pendant trois jours consécutifs.

Nous avons recueilli les urines pendant ces trois jours et le sang au bout du troisième jour.

Voici les résultats que nous avons trouvés sur les urines :

	PREMIER JOUR	DEUXIÈME JOUR	TROISIÈME JOUR
Sujet 1 . .	1850 cm ³ (4) Réaction négative.	1500 cm ³ Réaction négative.	1650 cm ³ Réaction positive.
Sujet 2 . .	2000 cm ³ Réaction positive.	1800 cm ³ Réaction positive.	1750 cm ³ Réaction positive.
Sujet 3 . .	1800 cm ³ Réaction positive.	1700 cm ³ Réaction positive.	1900 cm ³ Réaction positive.

Voici les résultats trouvés pour le sang.

Sujet 1	Réaction négative.
Sujet 2	Réaction négative.
Sujet 3	Réaction négative.

REMARQUES.

1° Nous avons vu, au début de cet exposé, que l'apiol donnait avec l'acide sulfurique concentré une coloration rouge. Par conséquent, lorsque l'on effectue une recherche d'apiol par la méthode que nous indiquons, si l'on obtient une coloration jaunâtre (superposition des deux teintes), il est nécessaire de refaire la réaction colorée en diluant suffisamment la liqueur alcoolique de façon à ne pas atteindre la concentration suffisante à l'apparition d'une coloration par l'acide sulfurique seul. Si l'on se trouve en présence d'apiol, la coloration verte apparaît alors dans toute sa netteté.

2° D'autre part, nous avons vu que LABAT indique qu'en diluant la liqueur sulfurique, colorée en vert, par de l'acide acétique et en soumettant le mélange à la température du bain-marie bouillant, il se développait une coloration rouge violacée, présentant des bandes d'absorption caractéristiques. Or, nous avons constaté, qu'en mélangeant la solution alcoolique d'acide gallique avec de l'acide acétique et en soumettant le tout au bain-marie, on obtenait une teinte indécise rougeâtre. Cette dernière peut, pour un observateur non averti,

être confondue avec la coloration précédente, mais, en l'examinant au spectroscope, elle ne présente pas les bandes d'absorption caractéristiques de la première. Quoi qu'il en soit, la positivité de la première partie de la réaction proposée par LABAT, à savoir l'obtention d'une coloration vert émeraude présentant au spectroscope le spectre d'absorption indiqué, suffit pour permettre de conclure à la présence d'apiol dans les liquides ou viscères incriminés.

A. LESPAGNOL.

R. MERVILLE.

(Travail du Laboratoire de Chimie organique et pharmaceutique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille.)

Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (*suite*) [*].

Ainsi donc, si certains auteurs ont pu soutenir l'identité d'activité des trois sortes de camphre, il ne semble pas qu'il en puisse être de même en ce qui concerne la toxicité. Dans ce dernier cas, il apparaît nettement que l'isomère gauche est le plus toxique et que, par suite, la toxicité du camphre racémique est plus forte que celle du camphre droit.

Ce fait donne donc raison au Codex français (1937) qui, contrairement à d'autres pharmacopées, n'admet pas l'usage du camphre synthétique, racémique, pour l'usage interne^(*). Il faut, cependant, reconnaître que la toxicité de cette dernière substance, si elle est nettement plus élevée que celle du camphre naturel, ne l'est pas dans de grandes proportions (voir plus haut les chiffres de GROVE, de HAZARD et LARDÉ, de CHRISTENSEN et LYNCH).

IV. DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES CONCERNANT L'ACTIVITÉ PHARMACODYNAMIQUE DES CAMPHOSULFONATES

Etant donné les inconvénients de l'huile camphrée (lenteur relative d'absorption du médicament (L. BINET et R. FABRE : *C. R. Ac.*

(*) Voir *Bull. Sc. pharmacol.*, 1941, 48, p. 5, 71, 155 et 230.

14. Pour les autres objections soulevées contre l'utilisation en pharmacie du camphre synthétique, voir l'article de M. FRANÇOIS (*J. Pharm. Chim.*, 1927, 8^e s., 6, p. 309). Lire à la suite les articles de J. BOUGAULT (*J. Pharm. Chim.*, 1928, 8^e s., 8, p. 49) et de JANOT et MOUTON (*J. Pharm. Chim.*, 1936, 8^e s., 23, p. 547).

Sc., 1925, **181**, p. 441 ; *J. Pharm. et Chim.*, 1926, 8° s., **3**, p. 62), difficile résorption du véhicule, viscosité, danger des injections intra-veineuse), on a, de divers côtés, cherché des succédanés du camphre, solubles dans l'eau.

A l'étranger, particulièrement en Suisse et en Allemagne, les recherches se sont dirigées vers l'étude de corps synthétiques nouveaux, dont certains (hexétone) sont imités directement du camphre, alors que d'autres (coramine, cardiazol) ont des structures chimiques nettement différentes.

En France, on a cherché à rendre le camphre, lui-même, plus soluble, et sont apparus les camphocarbonates et les camphosulfonates de bases diverses, en particulier, camphosulfonates de Na et camphosulfonates de diéthylènediamine.

Nous allons retrouver, dans les recherches pharmacodynamiques portant sur les camphosulfonates, certaines des discussions que nous avons relevées à propos du camphre. Nous les exposerons par ordre chronologique.

M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et G. VEXENAT (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, **100**, p. 1027), attirant l'attention sur certaines substances qui paraissent agir directement sur les fibres du muscle bronchique, citèrent parmi elles, le camphosulfonate de sodium, qui, à la dose de 0 gr., 10 à 0 gr., 20, détermine une légère contraction de la bronche.

H. BUSQUET (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, **104**, p. 869) étudiant le fonctionnement de l'intestin isolé du lapin, dans du liquide de TYRONE, en présence de camphre ou de ses dérivés hydrosolubles (camphosulfonate et camphocarboxylate de Na) constata que le camphre, à la concentration de 0 gr., 50 p. 1.000, arrête le rythme intestinal⁽¹⁵⁾, sans qu'il y ait, du reste, paralysie de la musculature, alors que les dérivés solubles, à la concentration de 1 gr. p. 1.000, augmentent l'amplitude des contractions intestinales. « Ces derniers corps dont les effets pharmacodynamiques connus jusqu'à ce jour étaient semblables à ceux du camphre, conclut l'auteur, diffèrent donc de cette dernière substance au point de vue de leur action sur la motricité de l'intestin isolé ».

M. HENRIJEAN et M. WAUCOMONT (*Bull. Ac. roy. Méd. Belgique*, 1930, 5° s., **10**, p. 416) ont étudié le *d*-camphosulfonate de diéthylènediamine, sur cœur *in situ*, en enregistrant non seulement le tracé kymographique mais également l'électrocardiogramme. Après avoir traité l'animal par le chloral ou par le chloroforme (ce dernier toxi-

15. Voir, à ce propos, l'article de W. STROSS (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1922, **95**, p. 304).

que ayant l'avantage de permettre de graduer l'intoxication cardiaque) et avoir administré le camphre soluble, ils ont constaté que cette substance, bien qu'incapable d'exciter la respiration après arrêt complet, sous l'influence du chloroforme, a toujours montré une action cardiaque régulière. Ils sont ainsi arrivés aux conclusions suivantes :

1° Quand l'intoxication chloroformique est modérée, l'injection de camphosulfonate de diéthylènediamine agit rapidement sur la pression sanguine, sur le nombre et la force des contractions, pour les ramener approximativement à leur valeur initiale.

2° Lorsque l'intoxication par le chloroforme est très avancée, c'est-à-dire quand la respiration est suspendue par paralysie du centre, l'action du médicament se manifeste par une action directe sur le cœur, action qui se traduit, soit par la continuation des contractions cardiaques qui sans cela ne tarderaient pas à s'arrêter, soit par la reprise des contractions après l'arrêt du cœur. La nature de cette action directe sur le cœur nous est montrée par l'électrocardiogramme : dans tous les cas, le rythme nodal dû au chloroforme fait place au rythme sinusal ; par conséquent, à un rythme anormal succède le rythme normal. Ce point, d'après les auteurs, ne doit pas être sous-évalué ; en effet, seul le rythme sinusal permet l'utilisation complète et économique de la contraction cardiaque.

En 1930, dans une thèse soutenue à la Faculté de Médecine de Paris, A. H. L. HAMMEL a étudié, physiologiquement et cliniquement, l'action du *d.* camphre sulfonate de diéthylènediamine. Il mit en évidence, sur lapin morphiné, puis sur le chien, une action ralentissante du rythme respiratoire et régulatrice, accompagnée, passagèrement, d'une augmentation de l'amplitude respiratoire et d'un allongement de la période pré-inspiratoire. Enfin, plus particulièrement par des essais cliniques, il constata un ralentissement rapide et une régularisation du rythme cardiaque, le maximum du ralentissement se faisant sentir entre la 2^e et la 5^e minute qui suivent l'injection. Il constata, par ailleurs, une diminution légère de la tension artérielle.

F. MERCIER, A. KRIJANOVSKY, C. SIGAL (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, p. 90) constatèrent que le camphosulfonate de sodium exerce une action favorable sur la diurèse. Ce phénomène semble sous la dépendance de la tachycardie et de l'élévation graduelle de la pression artérielle provoquée par les injections intraveineuses du dérivé soluble.

J. LÉVY et A. BEAUNE (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1932, **39**, p. 217) étudièrent, sur le cœur, l'antagonisme des dérivés solubles du canphre

(camphosulfonate de Na ou camphocarbonate de diéthylamine) et des sels de K ionisés. Pour ceci, dans une première série d'expériences, ils traitèrent par les dérivés du camphre des cœurs de chien, *in situ*, préalablement intoxiqués par le chlorure de potassium, puis, dans une deuxième série d'essais, ils injectèrent ce même sel à des chiens ayant préalablement reçu des doses variables d'huile camphrée ou de solutions aqueuses de dérivés du camphre. Dans ces conditions, les auteurs observèrent une diminution notable des effets dépressifs cardiaques produits par des doses faibles ou moyennes de chlorure de potassium, et même, lors de l'injection de doses massives de cette substance, ils constatèrent un retard considérable de la trémulation ventriculaire. De plus, chez des cobayes ayant préalablement reçu des dérivés du camphre, ils observèrent un pourcentage de survie dépassant de beaucoup celui obtenu chez les animaux auxquels la même dose de chlorure de potassium était injectée seule.

R. LARDÉ (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, **413**, p. 1009) constata sur cœur de grenouille, *in situ*, conformément aux auteurs précédents, que le camphosulfonate de sodium est capable de lever l'arrêt réalisé par le chlorure de potassium et de donner, au moins temporairement, à l'amplitude des contractions cardiaques, une valeur supérieure à la normale.

F. MERCIER, A. KRIJANOVSKY et J. ANDARELLI (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, **414**, p. 1181) montrèrent que le camphosulfonate de Na pouvait protéger le cobaye contre le choc anaphylactique, ce qui vérifiait une constatation préalable de KOPACZEWSKI (*Gaz. des Hôp.*, 1921, **94**, p. 728 ; *Bull. Soc. Thér.*, 1923, **5**, p. 17) sur la possibilité de supprimer les accidents de choc post-arsénobenzénique par les injections préalables d'huile camphrée. Ce dernier auteur, à son tour, confirma l'action antianaphylactique des dérivés solubles du camphre, parmi lesquels le camphosulfonate de Na et le camphosulfonate de diéthylènediamine, et proposa une explication du phénomène (W. KOPACZEWSKI : *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **415**, p. 1613).

P. REGNIERS et G. DE VLEESCHHOUWER (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, **415**, p. 426 ; *Arch. internat. Pharmacod. et Thér.*, 1935, **50**, p. 65) n'ont pas réussi, par injection intraveineuse de camphosulfonate de diéthylènediamine, à la dose de 10 et 20 milligr. par kilogramme, chez le chien en état de choc morphinique, à déterminer de hausse de la pression artérielle ni de stimulation respiratoire.

Citons, enfin, le travail de A. CHISTONI (*Rass. Terap. e Patol. clin.*, 1936, **8**, p. 705) qui n'admet pas l'activité de l'acide camphosulfonique.

Nous voyons donc que les camphosulfonates présentent quelques-unes des principales propriétés pharmacodynamiques du camphre. C'est ainsi qu'ils réactivent nettement le cœur en état d'inhibition produit par le chloral et le chloroforme (HENRIJEAN et WAUCOMONT), qu'ils protègent, jusqu'à un certain point, le cœur contre l'intoxication par le potassium (J. LÉVY et BEAUNE, LARDÉ). Pourtant, étant donné la complexité du phénomène, telle que nous l'avons exposée, l'influence exercée sur la tension artérielle prête à discussion. Il est à remarquer, du reste, que les mêmes auteurs, dans les expériences semblables à celles poursuivies avec le dérivé soluble du camphre, n'ont pas, avec la solution de « camphre de Höchst », obtenu de meilleurs résultats.

De plus, les actions des camphosulfonates sur la diurèse (MERCIER et ses collaborateurs) apparaissent comme des phénomènes cliniquement intéressants.

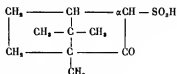
Rappelons, pour terminer, que, d'après M. PICHON (*J. Pharm. Chim.*, 1929, 8° s., 9, p. 369), contrairement au camphre, les camphosulfonates ne sont pas éliminés à l'état de dérivés glycuroniques.

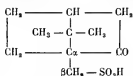
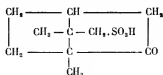
V. ÉTUDE DE DIVERS CAMPHOSULFONATES.
COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ DES SÉRIES α ET β
SUR CŒUR DE GRENOUILLE
TRAITÉ PRÉALABLEMENT PAR LE POTASSIUM
ET SUR LA RESPIRATION ET LA PRESSION SANGUINE DU LAPIN
TRAITÉ PRÉALABLEMENT PAR LA MORPHINE

A. — ACIDES ET SELS ÉTUDIÉS.

Il ne peut être dans notre intention d'exposer, du point de vue chimique, la question des acides camphosulfoniques. Disons simplement qu'après d'assez longues controverses où les formules furent discutées, l'existence de trois acides camphosulfoniques semble être admise, acides que l'on peut dénommer α , β et π , en tenant compte de la place du groupement sulfonique par rapport à la fonction cétone (R. CORNUBERT, « *Le Camphre et ses dérivés* », MASSON et C^{ie}, 1933, p. 115 et suivantes).

1° *Acide campho- α -sulfonique ou mieux Acide camphre- α -sulfonique :*



2° Acide campho- β -sulfonique ou Acide camphre- β -sulfonique :3° Acide campho- π -sulfonique ou Acide camphre- π -sulfonique :

Grâce à l'obligeance de M. DELANGE, nous avons pu mettre en expérience divers dérivés des deux premiers acides provenant du camphre droit naturel. Nous n'avons, cependant, pas pu nous procurer de dérivé du troisième acide.

Pour étayer notre choix futur entre les deux acides que nous avions à notre disposition, nous avons étudié et comparé les activités de deux séries de sels des deux acides camphosulfoniques α et β : les camphosulfonates α de sodium, d'éthylènediamine et de diéthylènediamine et les camphosulfonates β des mêmes bases.

Cette étude a comporté deux séries d'essais :

a) Recherche et comparaison des activités des deux séries de sels, d'une part, sur le cœur de grenouille *in situ*, inhibé au préalable par le chlorure de potassium, d'autre part, sur la pression artérielle et sur la respiration du lapin traité au préalable par la morphine.

β) Recherche de l'influence qu'exerce la qualité du camphre, droit, naturel ou racémique synthétique, produit de départ d'un même camphosulfonate β , d'une part, sur l'activité du cœur de grenouille *in situ* sans inhibition préalable et vis-à-vis de la respiration et de la pression artérielle du lapin non traité préalablement par la morphine, et, d'autre part, sur la toxicité vis-à-vis de la souris.

B. — ACTIVITÉ DE DEUX SÉRIES DE CAMPHOSULFONATES SUR LE CŒUR DE GRENOUILLE, « IN SITU », TRAITÉ, AU PRÉALABLE, PAR LE CHLORURE DE POTASSIUM.

I. Nous avons voulu, pour tenir compte des travaux précédents, nous adresser tout d'abord à un cœur mis artificiellement en état d'inhibition, pour lequel la création et la conduction de l'excitation fussent sur le point de cesser. Pour produire cette fatigue du cœur, nous avons procédé, selon une technique voisine de celle de Fr. HENDRYCH

(Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, **182**, p. 736), au traitement préalable du cœur par le chlorure de potassium.

Cet auteur a, tout d'abord, montré la difficulté de l'essai des analeptiques cardiaques sur les cœurs inhibés. Tout dépend, en effet, de la force inhibitrice des agents chimiques choisis, de leur dose et de leur durée d'action. C'est ainsi que, parmi les agents paralysants, il en est, comme le chloroforme, qui exercent une action si profonde que le rétablissement de l'excitabilité du cœur peut être rendu tout à fait impossible. Il peut en être de même, pour les paralysants relativement faibles, si l'on utilise de hautes doses ou une durée d'action prolongée. Si bien que, dans beaucoup de cas, l'agent analeptique à étudier ne peut être appliqué au cœur inhibé avec quelques chances de succès qu'après élimination, par lavage avec une solution physiologique, de la substance qui a causé la paralysie. Or l'enregistrement des courants d'action montre que, dans certains cas, ces courants persistent et qu'alors un simple lavage fait reparaitre l'activité cardiaque. Il est donc évident que, dans ces cas, si l'on effectue un lavage préliminaire, l'action ultérieure de l'analeptique n'a plus de signification. Pris, ainsi, entre la possibilité d'une action trop profonde rendant impossible l'effet de n'importe quel analeptique et la possibilité d'une action trop superficielle ne nécessitant plus pour être supprimée l'intervention de l'analeptique, HENDRYCH a choisi finalement comme agent d'inhibition une solution de chlorure de potassium appropriée, solution qui a l'avantage de provoquer une lésion du cœur telle qu'elle puisse être supprimée par l'analeptique sans lavage préalable, telle, également, qu'il soit possible de recommencer plusieurs expériences successives, valables sur le même cœur.

Rappelons que, d'après B. KISCH (« Pharmakologie des Herzens », in : Z. f. Kreislaufforsch., 1927, **19**, p. 657), l'action du potassium se traduit par une paralysie de la production de l'excitation et de la transmission de l'excitation, phénomènes morbides qui, nous l'avons vu, doivent précisément être combattus avec succès par le camphre (¹⁶).

II. La technique que nous avons utilisée, voisine dans son ensemble de celle mise au point par HENDRYCH, présente cependant quelques différences. Notons, en effet, que cet auteur, travaillant sur cœur de *Rana temporaria*, isolé et préparé selon la méthode de W. STRAUB, utilisait, en perfusion, comme inhibitrices, des solutions de KCl faibles : 0 gr.,1 à 0 gr.,2 % et ajoutait la substance à essayer (adrénaline, éphédrine, sympathol, caféine, camphre, cardiazol, coramine) à la solution inhibitrice.

Pour nous, la technique était la suivante : une grenouille (*Rana*

16. Voir les travaux de BUSQUET et PACMON (C. R. Soc. Biol., 1907, **72**, p. 785), qui sont à l'origine de l'étude de ces phénomènes.

esculenta) était décérébrée et sa moelle détruite. Le cœur, dégagé du péricarde, était accroché par la pointe, à l'aide d'une pince « serrefine », à un cardiographe de RICHAUD-PEZZI, ou à un myographe de GAUTRELET. Nous enregistrons, tout d'abord, les battements du cœur normal, puis, par une instillation, faite goutte à goutte sur le cœur, d'une solution de chlorure de potassium à 3 gr. % ⁽¹⁷⁾, nous provoquons la disparition de l'activité cardiaque. Cette intoxication se traduisait d'abord par un ralentissement des battements, précédé, parfois, par une courte période d'accélération, puis, plus ou moins rapidement, en quelques minutes, par l'arrêt du cœur.

Sur ce cœur arrêté, nous instillons alors, goutte à goutte, un volume constant, 1 cm³, de l'une des solutions des corps à étudier, solutions faites en liquide de RINGER. Nous laissons cette solution exercer son action pendant environ quinze minutes, en inscrivant les phénomènes produits, puis nous lavons le cœur au liquide de RINGER, jusqu'à ce que les battements redeviennent normaux.

Après une nouvelle intoxication au chlorure de potassium, généralement plus facile à obtenir que la première (puisque'il suffisait, cette fois, d'une solution plus faible, 1 % par exemple) nous faisons agir 1 cm³ de la solution du deuxième corps à essayer pendant une quinzaine de minutes, lavons au liquide de RINGER et, ainsi de suite, jusqu'à ce que le cœur présentât, traduite par un ralentissement très net dans la reprise des battements sous l'influence des dérivés camphrés, une fatigue organique définitive. Avant d'atteindre cette période défavorable aux essais comparatifs, il était généralement possible de faire l'étude, sur un même cœur, dans de bonnes conditions de comparaison, d'au moins quatre et même parfois cinq ou six substances.

Les camphosulfonates choisis furent étudiés à diverses concentrations :

Dans une première série d'essais nous avons étudié l'action de concentrations très différentes : 100 gr., 20 gr., 10 gr., 2 gr., 5, 1 gr., 0 gr., 20, 0 gr., 05 et 0 gr., 02 p. 1.000. Dans une seconde série d'essais nous avons mis, de façon systématique, en expérience, les concentrations les plus faibles qui nous ont semblé les plus favorables à la comparaison : 1 gr., 0 gr., 20, 0 gr., 10. A la dilution de 0 gr., 02 p. 1.000, l'action des dérivés camphrés était trop faible et se faisait sentir trop lentement et irrégulièrement. Douze expériences complètes, comportant chacune une série d'essais sur un même cœur, ont été effectuées. Nous allons examiner les résultats de quelques-unes d'entre elles.

17. Nous avons vu que par administration externe sur le cœur isolé, il est nécessaire, pour produire le même phénomène, d'utiliser des solutions de titre plus fort que par administration interne (perfusion).

III. D'une façon générale, nous avons constaté pour les 6 camphosulfonates mis en expérience la faculté nette de remettre en mouvement, dans un temps très court, le cœur de grenouille arrêté par le chlorure de potassium. Sous l'influence de ces substances, nous avons vu les battements auriculaires reprendre, d'abord très faiblement, ensuite de façon plus marquée, puis les mouvements s'étendre au ventricule, parfois même de façon brusque comme si la barrière auriculo-ventriculaire s'ouvrait subitement au passage de l'excitation physiologique. Le cœur entier se mettait donc à battre. La fréquence des battements s'accélérait jusqu'à ce que le rythme atteigne un cours régulier, le plus souvent d'une fréquence inférieure à celle du rythme existant avant l'action du chlorure de potassium. Par contre, l'amplitude de la contraction produite, sous l'influence du dérivé camphré, se trouvait le plus souvent augmentée par rapport à celle de la contraction existant avant l'action du chlorure de potassium.

Nous pouvons donc dire que, sous l'influence des camphosulfonates, le cœur de grenouille arrêté par le chlorure de potassium se remet à battre, mais que les battements ne se produisent plus de même façon qu'avant l'action du potassium ; sous l'influence des camphosulfonates, le même phénomène que sous l'influence du camphre se produit : les battements sont plus lents et plus forts. Cependant, sous l'action des solutions les plus fortes de camphosulfonates : 100 gr., 20 gr., 5 gr. p. 1.000, le ralentissement du rythme est généralement extrêmement marqué et l'augmentation d'amplitude peut ne pas être aussi forte que pour les concentrations plus faibles. C'est ce qui explique notre choix des concentrations plus faibles pour procéder aux essais comparatifs.

Nous verrons, pourtant, qu'il vaut mieux, pour avoir des résultats nets, ne pas descendre au-dessous de solutions à 0 gr., 10 p. 1.000, ce qui, en tenant compte du poids moléculaire de certaines des substances étudiées, correspond, sous forme de camphosulfonate, à une solution de camphre moins diluée que celles utilisées encore avec succès dans les expériences relatées plus haut (chapitre I, paragraphe B).

IV. Le tableau suivant (tableau I), où sont portées toutes les caractéristiques des battements cardiaques avant l'intoxication par le chlorure de potassium, et après traitement par le dérivé camphré, met en évidence les principaux résultats obtenus dans ces essais comparatifs.

Pour rendre la lecture plus facile, nous avons groupé les essais par produits à comparer, mais nous avons, cependant, indiqué l'ordre d'administration des diverses substances camphrées.

De l'examen de ce tableau, nous pouvons tirer les déductions suivantes :

a) Comparons entre eux les résultats trouvés, dans une même série

TABLEAU I. — Action des camposulfonates α et β sur le cœur de grenouille isolé, après intoxication par une solution de chlorure de potassium.

SÉRIE D'ESSAIS	RYTHME INITIAL avant tout traitement (nombre de battements par minute) R	RYTHME immédiatement antérieur à l'essai de chaque dérivé (nombre de battements par minute) r	ORDRE d'administration	CAMPOSULFONATE instillé et concentration utilisée	TEMPS NÉCESSAIRE (en minutes ou secondes) à la reprise de l'activité cardiaque		RYTHME DU CŒUR au moment de l'action maxima (battements par minute)	MODIFICATION du rythme au moment de l'action maxima (rythme avant traitement potassique puis camphré) r	ACCROISSEMENT de l'amplitude au moment de l'action maxima (amplitude avant traitement potassique puis camphré) a
					Faible	Forte			
1	62	62	1	1 gr. pour 1.000 : Cs. α sodium.	1 minute.	1 min. 1/2.	17	$r \times 0,27$	$a \times 3$
		25	4	Cs. β sodium.	25 secondes.	2 minutes.	20	$r \times 0,80$	$a \times 2,5$
		32	3	Cs. α éthylènediamine.	3 minutes.	6 minutes.	11	$r \times 0,34$	$a \times 2,5$
		28	2	Cs. β éthylènediamine.	3 minutes.	6 min. 1/2.	26	$r \times 0,93$	$a \times 2,5$
6	54	22	3	1 gr. pour 1.000 : Cs. α éthylènediamine.	4 minutes.	8 minutes.	35	$r \times 1,5$	$a \times 0,4$
		33	3	Cs. β éthylènediamine.	2 minutes.	6 minutes.	16	$r \times 0,69$	$a \times 1,5$
		30	4	Cs. α diéthylènediamine.	3 minutes.	6 minutes.	23	$r \times 0,76$	$a \times 1,2$
		54	1	Cs. β diéthylènediamine.	2 min. 1/2.	6 minutes.	22	$r \times 0,40$	$a \times 1,2$
5	50	34	2	Cs. α sodium.	30 secondes.	5 minutes.	20	$r \times 0,58$	$a \times 1,4$
		34	5	1 gr. pour 1.000 : Cs. α éthylènediamine.	2 minutes.	Reste faible.	14	$r \times 0,44$	$a \times 1$
		50	1	Cs. β éthylènediamine.	5 minutes.	Reste faible.	15	$r \times 0,30$	$a \times 1$
		30	4	Cs. γ diéthylènediamine.	40 secondes.	1 min. 1/2.	17	$r \times 0,56$	$a \times 1$
4	45	34	3	Cs. β diéthylènediamine.	30 secondes.	2 min. 1/2.	22	$r \times 0,64$	$a \times 1$
		36	2	Cs. α sodium.	2 min. 1/2.	5 minutes.	21	$r \times 0,58$	$a \times 1$
		27	3	0 gr. 20 pour 1.000 : Cs. α éthylènediamine.	30 secondes.	1 min. 1/2.	20	$r \times 0,75$	$a \times 2$
		26	2	Cs. β éthylènediamine.	30 secondes.	5 minutes.	20	$r \times 0,76$	$a \times 2$
8	52	16	5	0 gr. 10 pour 1.000 : Cs. sodium.	1 min. 1/2.	Reste faible.	40	$r \times 2,5$	$a \times 0,5$
		42	3	Cs. β sodium.	Reprise immédiate.	30 secondes.	16	$r \times 1,33$	$a \times 1$
		44	4	Cs. α éthylènediamine.	Reprise immédiate.	30 secondes.	18	$r \times 1,36$	$a \times 1$
		44	2	Cs. β éthylènediamine.	Reprise immédiate.	4 min. 30 sec.	15	$r \times 1,07$	$a \times 1,2$
7	54	52	1	Cs. α diéthylènediamine.	Reprise immédiate.	1 minute.	46	$r \times 0,88$	$a \times 2$
		12	6	Cs. β diéthylènediamine.	Reprise immédiate.	1 minute.	14	$r \times 1,16$	$a \times 1,2$
		24	6	0 gr. 02 pour 1.000 : Cs. α sodium.	7 minutes.	15 minutes.	34	$r \times 1,61$	$a \times 0,14$
		36	2	Cs. β sodium.	3 min. 1/2.	9 min. 1/2.	27	$r \times 1,03$	$a \times 1,7$
7	54	44	1	Cs. α éthylènediamine.	2 min. 1/2.	15 minutes.	22	$r \times 1,47$	$a \times 1,4$
		12	4	Cs. β éthylènediamine.	Reprise immédiate.	17 minutes.	16	$r \times 1,33$	$a \times 1$
		36	5	Cs. γ diéthylènediamine.	3 minutes.	5 minutes.	14	$r \times 0,53$	$a \times 1$
		16	3	Cs. β diéthylènediamine.	4 minutes.	7 min. 1/2.	16	$r \times 1$	$a \times 1$

d'essais, c'est-à-dire sur un même cœur, pour les différents sels.

a) Si l'on considère les durées nécessaires pour que la reprise de l'activité cardiaque, faible ou forte, soit obtenue, on voit qu'elles sont assez dissemblables. Il ne paraît cependant pas possible d'attribuer, de ce point de vue, une situation particulière à telle ou telle substance, ou même à tel ou tel groupe d'isomères d'acide ou de base. En effet, les résultats trouvés dans les différentes expériences ne sont pas réguliers et s'opposent les uns aux autres.

β) Si l'on considère les modifications du rythme et de l'amplitude après action des dérivés camphrés, au moment de l'action maxima, il ne paraît pas plus possible que précédemment, et pour la même raison, de distinguer entre eux les résultats fournis par les différents sels.

b) Comparons entre eux les résultats trouvés, dans des séries différentes d'essais, c'est-à-dire sur des cœurs différents, pour diverses concentrations.

α) Si nous comparons les temps nécessaires pour obtenir la reprise de l'activité cardiaque, nous constatons qu'ils sont, en général, assez courts pour les concentrations de 1 gr. et 0 gr.,20 et même particulièrement courts pour celle de 0 gr.,10 p. 1.000. Par contre, pour la concentration la plus faible, 0 gr.,02 p. 1.000, ces durées s'allongent nettement. Il est donc probable, comme nous le disions plus haut, qu'à cette dilution la solution commence à être trop peu chargée en dérivé camphré.

β) Si nous comparons les modifications du rythme et de l'amplitude, nous constatons, sauf exception, que l'augmentation d'amplitude diminue en même temps que la concentration, alors que l'inverse semble se produire pour le ralentissement du rythme.

Ainsi, nous constatons, cette fois pour des groupes d'essais différents, ce balancement entre augmentation de l'amplitude et diminution de fréquence du rythme que nous avons fréquemment signalé à propos de l'activité du camphre, et dont nous avons déjà indiqué, d'une façon générale, l'existence pour les camphosulfonates.

c) Comparons entre eux les résultats trouvés, dans des séries différentes d'essais, c'est-à-dire sur des cœurs différents, pour une même concentration.

Si maintenant nous comparons les résultats trouvés dans les séries 1, 6 et 5, c'est-à-dire avec la même concentration, 1 p. 1.000, nous constatons, notamment pour l'accroissement de l'amplitude, de nettes différences, bien que les essais pour chaque série soient assez homogènes. Il y a donc, pour chaque cœur, une façon individuelle de réagir qui empêche toute possibilité de comparaison d'une série d'essais à l'autre. Ce caractère individuel n'affecte pas seulement la réaction à la substance camphrée, mais également, et surtout, comme nous le verrons plus loin, la réaction à la solution potassique. En effet, si nous examinons les durées d'application nécessaires pour obtenir sensiblement le même degré d'inhibition, nous voyons qu'elles vont d'une demi-minute à huit minutes.

V. *En conclusion*, nous pouvons admettre les faits suivants :

1° La technique utilisée présente, comme l'indique HENDRYCH, l'avantage de permettre d'effectuer, sur un même cœur, un certain nombre d'essais successifs qui sont parfaitement comparables entre eux.

2° En raison des particularités de réaction de chaque cœur non seulement aux substances camphrées, mais surtout à la solution de chlorure de potassium, les comparaisons entre séries d'essais différentes, c'est-à-dire pour des cœurs différents, sont tout à fait discutables.

3° Pour chaque substance mise en expérience nous avons constaté, pour des solutions de titres différents, la capacité de remettre en

mouvement le cœur inhibé par le potassium, avec apparition, généralement, d'une augmentation d'amplitude et d'un ralentissement du rythme primitif.

4° La comparaison d'essais successifs faits sur un même cœur n'a pas permis de constater, dans les conditions de nos expériences, de différences sensibles entre les divers camphosulfonates mis en expérience.

5° Les doses nécessaires à la production des phénomènes semblent plus grandes pour ces dérivés du camphre que pour le camphre lui-même.

C. — ACTIVITÉ DES DEUX SÉRIES DE CAMPHOSULFONATES SUR LA RESPIRATION ET SUR LA PRESSION SANGUINE DU LAPIN TRAITÉ AU PRÉALABLE PAR LA MORPHINE.

Nous avons vu, plus haut, que l'action excitante du camphre sur le centre respiratoire se fait surtout sentir lorsque l'animal en expérience, ayant subi une intoxication préalable, à la morphine, par exemple, présente un rythme et un volume respiratoires nettement diminués.

I. Nos essais ont été conduits de la manière générale suivante : le lapin était pesé, puis anesthésié par voie veineuse à l'aide d'une solution d'uréthane à 10 %. L'animal était alors, pendant un certain temps, laissé au repos, puis sa respiration était enregistrée à l'aide d'un masque muselière relié, par l'intermédiaire d'un flacon, à un tambour de MAREY. Après installation de l'anesthésie, on dégagait la carotide et on enregistrait la pression artérielle. Après stabilisation de cette pression, on injectait au lapin, par voie veineuse, une quantité de chlorhydrate de morphine voisine de 0 gr.,01 par kilogramme, ou plus grande s'il en était besoin, de telle sorte que le rythme respiratoire fût fortement ralenti. Il arrivait même, qu'à la suite de cette injection, un véritable début d'apnée s'installât.

On injectait, alors, au lapin, par voie veineuse, dissous dans le liquide de RINGER, le dérivé camphré, et on notait les phénomènes produits. Au bout d'un certain temps, lorsque le rythme respiratoire était, par épuisement de l'action du dérivé camphré, redevenu suffisamment lent, ou même apnéique, on injectait à l'animal un nouveau dérivé camphré.

Les premiers essais ont été effectués avec des solutions de concentration forte, à 10 %. Ils n'ont pas, là non plus, donné de bons résultats. C'est ainsi que l'injection de 0 cm³,75 de camphosulfonate β d'éthylènediamine à 10 gr. % à l'animal morphiné, mais n'ayant pas atteint l'état d'apnée, n'a apporté aucune accélération du rythme et n'a permis d'atteindre que la moitié de l'amplitude respiratoire initiale. Dans deux autres expériences, 1 cm³ de la même

TABLEAU II. — Action des camphosulfonates α et β sur α respiration et sur la pression sanguine du lapin morphiné.

SÉRIE D'ESSAIS	CAMPHOSULFONATE injecté et concentration utilisée (quantité injectée : 1 cm ³)	ORDRE D'ADMINISTRATION	ACTION SUR LA RESPIRATION				ACTION SUR LA PRESSION SANGUINE					
			Rythme respiratoire de l'animal morphiné, immédiatement avant l'action du camphre (nombre de battements par minute)	Rythme maximum après action du camphre (nombre de battements par minute)	Temps nécessaire à la reprise des mouvements respiratoires (en minutes et secondes)	Durée de la reprise respiratoire (en minutes et secondes)	Pression de l'animal morphiné, immédiatement avant l'injection camphrée (en centimètres de mercure)	Chute maxima de la pression dans la 1 ^{re} phase, après l'injection camphrée	Remontée maxima de la pression dans la 2 ^e phase, après injection camphrée	Durée (en minutes et secondes) de la variation de pression		
										Baisse (1 ^{re} phase)	Remontée (2 ^e phase)	
2	1 "/ ₂ :											
	Cs. α sodium.	3	Apnée.	28	60 secondes.	3 minutes.	7,6-8,4	3 cm.	9,6	10 secondes.	26 secondes.	
	Cs. β sodium.	5	Apnée.	27	30 secondes.	2 minutes.	7,4-8,4	3 cm.	8,0	10 secondes.	15 secondes.	
	Cs. α éthylènediamine.	1	15	42	Immédiatement.	3 minutes.	6,8-7,0	1 cm.	6,8	20 secondes.	2 minutes.	
	Cs. β éthylènediamine.	4	Apnée.	31	25 secondes.	3 minutes.	7,2-7,4	3 cm.	9,3	30 secondes.	25 secondes.	
	Cs. α diéthylènediamine.	2	14	44	5 secondes.	40 secondes.	6,8-7,0	Pas de baisse.	7,6	Pas de baisse.	2 min. 1/2.	
3	Cs. β diéthylènediamine.	6	Apnée.	21	30 secondes.	1 min. 10 sec.	8,0-8,4	2 cm. 5	8,2	20 secondes.	2 minutes.	
	1 "/ ₂ :						(P. oscillant par ondes).					
	Cs. α sodium.	6	3 (début d'apnée).	3	Pas de reprise	respiratoire.	3,6-3,8					
	Cs. β sodium.	3	2 (début d'apnée).	3	Immédiatement.	"	6,0-6,2	3 cm.	5,2	1 minute.	2 min. 1/2.	
	Cs. α éthylènediamine.	4	5 (début d'apnée)	5	Pas de reprise	respiratoire.	3,2-5,6	Pas de baisse.	3,2-5,0	Pas de baisse.	Pas de remontée.	
	Cs. β éthylènediamine.	5	7 (début d'apnée).	7	Pas de reprise	respiratoire.	8,8-9,0	1 cm. 4	9,2	1 min. 1/2.	1/2 minute.	
4	Cs. α diéthylènediamine.	5	3 (début d'apnée)	4	Immédiatement.	"	3,6-3,8	Pas de baisse	5,0	Pas de baisse.	40 secondes.	
	Cs. β diéthylènediamine.	2	2 (début d'apnée).	2	Pas de reprise	respiratoire.	8,2-9,0	Pas de baisse.	6,2-10,4	Pas de baisse.	Pas de remontée.	
	1 "/ ₂ :											
	Cs. α sodium.	4	10	14	Immédiatement.	1 minute.						
	Cs. α éthylènediamine.	2	8	13	15 secondes.	20 secondes.						
	Cs. β éthylènediamine.	4	8	12	Immédiatement.	15 secondes.						
5	Cs. α diéthylènediamine.	5	7	10	Immédiatement.	20 secondes.						
	Cs. β diéthylènediamine.	3	9	15	15 secondes.	30 secondes.						
	1 "/ ₂ :											
	Cs. α sodium.	6	12	12	Pas de reprise	respiratoire.	7,0-8,2	0 cm. 6	8,2	20 secondes.	2 minutes.	
	Cs. α éthylènediamine.	10	18	30	Immédiatement.	1 min. 1/2.	3,8-4,2	1 cm. 4	3,8	20 secondes.	1 minute.	
	Cs. β éthylènediamine.	8	15	28	Immédiatement.	2 minutes.	5,0-5,1	0 cm. 6	5,2	25 secondes.	2 minutes.	
6	Cs. α diéthylènediamine.	7	15	22	Immédiatement.	1 minute.	5,8-6,0	1 cm.	6,0	15 secondes.	3 minutes.	
	1 "/ ₂ :											
	Cs. α sodium.	4	10	15	Immédiatement.	1 minute.	7,4-7,8	1 cm. 4	9,2	10 secondes.	2 minutes.	
	Cs. β sodium.	4	18	26	25 secondes.	3 minutes.	5,6	Pas de baisse.	6,8	2 secondes.	2 min. 1/2.	
	Cs. α éthylènediamine.	2	8	19	Pas de reprise	respiratoire.	2,4	Pas de baisse.	2,3	Pas de baisse.	Pas de remontée.	
	Cs. β éthylènediamine.	6	19	19	Pas de reprise	respiratoire.	6,8	Pas de baisse.	6,8	Pas de baisse.	Pas de remontée.	
7	Cs. α diéthylènediamine.	3	16	18	25 secondes.	3 minutes.	3,8-4,0	Pas de baisse.	6,0	Pas de baisse.	2 min. 1/2.	
	Cs. β diéthylènediamine.	5	18	22	6 secondes.	2 minutes.	6,8	Pas de baisse.	6,8	Pas de baisse.	Pas de remontée.	

La pression artérielle, au début de l'essai, n'a pas été enregistrée.

solution injecté à l'animal morphiné n'a produit aucun renforcement de l'amplitude et n'a apporté qu'une accélération extrêmement passagère du rythme. Il en a été sensiblement de même pour les solutions au même titre des autres dérivés camphrés.

Il fallait donc mettre en expérience des solutions de titre plus faible. Pour les épreuves de comparaison d'activité des divers camphosulfonates, nous avons utilisé des solutions à 1 gr. %.

II. Dans ces conditions, les phénomènes constatés ont été les suivants :

D'une façon générale, après l'injection camphrée au lapin morphiné présentant une respiration apnéique, se produisait dans un temps très court une reprise de l'activité respiratoire, traduite, d'une part, par une augmentation du rythme et, parfois également, par une augmentation de l'amplitude. Mais cette amélioration était passagère, et, plus ou moins rapidement, en quelques minutes au plus, l'apnée s'installait à nouveau.

Les phénomènes produits sur la pression artérielle présentaient une irrégularité nettement plus marquée. Ils consistaient, le plus souvent,

en une baisse fugace se prolongeant pendant quelques secondes, puis dans une remontée plus lente, se prolongeant pendant quelques minutes, mais le plus souvent sans que soit dépassée la pression initiale. On notait, parfois, au moment de la remontée une amplitude plus grande de la pression différentielle.

III. Le tableau ci-dessus (tableau II), où sont portées les caractéristiques de la respiration (sauf l'amplitude respiratoire), et celles de la pression sanguine de l'animal morphiné, avant et après l'action des dérivés camphrés, met en évidence les principaux résultats de ces essais comparatifs.

De l'examen de ce tableau, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

a) Pour ce qui concerne les modifications de la respiration après action des camphosulfonates, nous constatons, conformément aux essais précédents, qu'il est parfaitement possible de comparer, entre eux, les résultats obtenus dans une même série d'essais, sur un même animal, mais que cette comparaison n'est plus possible si nous passons d'un animal à l'autre. Les différences de sensibilité individuelle des lapins à la morphine et également aux dérivés camphrés sont telles, que, par exemple, l'essai n° 2 se montre relativement très favorable, les essais 4 et 5 donnent des résultats plus discutables alors que l'essai n° 3 ne montre aucune sorte d'amélioration.

Si l'on examine donc les essais obtenus avec les camphosulfonates divers, pour une même série d'essais, on arrive à la même conclusion que plus haut, à savoir qu'il n'est guère possible de distinguer de différences dans les forces d'action des dérivés camphrés utilisés.

b) Pour ce qui concerne les modifications de la pression artérielle après action des camphosulfonates, nous pouvons constater, avec encore plus de raison que plus haut, les sensibilités individuelles très différentes des lapins, et la seule possibilité d'effectuer nos comparaisons au cours d'une même série d'essais, sur un lapin donné. Nous devons également conclure qu'il ne nous est pas possible de distinguer de différence dans les forces d'action des dérivés camphrés utilisés.

IV. *En conclusion* nous pouvons admettre les faits suivants :

1° Les essais successifs des divers camphosulfonates, effectués sur un même lapin morphiné, sont parfaitement comparables entre eux.

2° En raison des particularités de réaction de chaque animal non seulement aux substances camphrées, mais surtout, comme nous le verrons plus tard, à la morphine, les comparaisons entre séries d'essais différentes, c'est-à-dire pour des animaux différents, ne peuvent être envisagées.

3° L'action des camphosulfonates sur la respiration du lapin rendu

apnéique par la morphine est loin d'être négligeable. Elle s'exprime par une reprise de l'activité respiratoire qui se traduit, d'une part, par une augmentation du rythme, et, d'autre part, mais non régulièrement, par une augmentation de l'amplitude respiratoire. Nous avons cependant constaté que cette action favorable, que nous n'avons pas trouvée dans tous nos essais, est passagère.

4° L'action des camphosulfonates sur la pression artérielle du lapin traité au préalable par la morphine, bien qu'assez irrégulière, apparaît avec netteté dans un certain nombre d'essais. Elle se traduit d'abord, et dans la plupart des cas, par une baisse fugace, puis par une remontée qui atteint, mais dépasse assez rarement, la pression existant avant traitement camphré. Il semblerait donc que l'on doive conclure dans la plupart des cas à l'absence finale d'action. Il n'en est pas ainsi, car nous devons tenir compte de l'expérience que nous avons obtenue dans l'étude des nombreux travaux poursuivis avec le camphre lui-même et nous souvenir que des actions pharmacodynamiques de type inverse peuvent intervenir, laisser de ce fait la pression artérielle sensiblement au même niveau, tout en augmentant le rendement du cœur et facilitant la circulation. Des expériences nouvelles, sur ces points, pourraient donc seules nous donner la réponse.

5° La comparaison des résultats donnés par des essais successifs, réalisés sur un même animal, n'a pas permis de constater, dans les conditions de nos expériences, de différences sensibles entre les divers camphosulfonates mis en expérience.

Jean RÉGNIER,

Pharmacien des Hôpitaux,
Professeur à la Faculté de Pharmacie.

Suzanne LAMBIN,

Docteur ès sciences,
Assistant à la Faculté de Pharmacie.

(Travail du Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré,
à Boulogne-sur-Seine.)

Sur un mode nouveau de dosage biologique de quelques alcaloïdes.

Avec notre Maître, M. le professeur DOBEL, nous avons publié ici-même, il y a quelques années⁽¹⁾, l'action exercée par une certaine de substances chimiques sur le tonus et la contractilité du muscle dorsal énérvé de sangsue. Aujourd'hui, nous envisageons l'action

1. P. DOBEL et G. DASTUGUE. Etude pharmacodynamique du muscle dorsal antérieur de sangsue, réactif biologique de l'acétylcholine. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1937, 44, p. 145-155.

d'une quarantaine des mêmes substances sur la *sensibilité* de la même préparation vis-à-vis de l'acétylcholine. Trois cas ont été examinés suivant que la substance considérée était ajoutée avant éserine, après éserine ou sur une musculature non éserinée. Les conditions expérimentales choisies permettent, croyons-nous, une comparaison légitime des trois classifications différentes obtenues.

A. — ACTION SENSIBILISANTE SUR UNE PRÉPARATION NON ÉSÉRINÉE.

Technique. — La musculature de sangsue (partie dorsale antérieure) privée de sa chaîne nerveuse, suivant la technique aujourd'hui classique, est immergée dans une solution de RINGER pour grenouilles, préparée suivant les indications de WACHHOLDER (1923) avec un pH voisin de 7,1. Nous avons utilisé la solution d'hiver : ClNa , 6 gr.,27 ; ClK , 0 gr.,154 ; Cl_2Ca , 0 gr.,156 ; PO_4H_3 , N/1 1,81 cm^3 et CO_3Na_2 Q. S.

Les contractions du muscle sont enregistrées grâce à un levier amplificateur (multiplication=5,5) sur un cylindre animé d'un mouvement très lent (vitesse tangentielle : 7,5 cm.-heure). Enfin, un courant d'oxygène arrivant bulle à bulle est indispensable pour obtenir une sensibilité satisfaisante de la préparation. Sous l'influence d'un poids convenable (environ 2 gr.) le muscle se détend peu à peu. Au bout d'un certain temps (une heure et demie à deux heures), la trace laissée par le stylet est horizontale et l'expérience peut commencer.

La préparation est alors étalonnée avec une solution de chlorhydrate d'acétylcholine à 1 p. 400.000 agissant pendant trois minutes. Après lavage et retour du muscle à son tonus initial, la substance dont on recherche l'action favorisante est ajoutée et six minutes après on essaie encore l'acétylcholine. Enfin, après plusieurs lavages, on termine l'expérience par un dernier étalonnage avec l'acétylcholine employée seule.

Les résultats sont condensés dans le tableau suivant. La concentration indiquée est, pour les substances favorisantes, celle qui double la sensibilité de la musculature, pour les substances antagonistes, celle qui la réduit de moitié.

TABLEAU I. — *Préparations non éserinées.*

		CONCENTRATIONS
<i>Substances favorisantes :</i>		—
Sulfate d'éserine.	} 4	p. 100.000.000
Chl. de dihydrooxycodéinone.		
Chl. de dihydrocodéinone		
Prostigmine	1	p. 15.000.000

	CONCENTRATIONS	
Salicylate de génésérine	1	p. 4.500.000
Bleu de méthylène.	1	p. 500.000
Chl. de morphine		
Codéine.		
Sulfate de quinine.	1	p. 400.000
Chl. de choline		
Thionine.	1	p. 50.000
Rouge neutre	1	p. 35.000
Chl. de pilocarpine	1	p. 15.000
Bichl. d'histamine	1	p. 5.000
Pentam�thyl�netetrazol	1	p. 4.500
Chl. d'h�ro�ine	1	p. 4.000

Substances inactives :

Sulfate de v�r�trine	1	p. 50.000.000
Nicotine	1	p. 10.000.000
Nitrate d'aconitine.	1	p. 500.000
Ald�hyde formique.	1	p. 100.000
Novars�nobenzol.	1	p. 40.000
Ph�nylur�e	1	p. 20.000
Chl. d'adrénaline		
Sulfate de spartéine	1	p. 15.000
Fluorure de sodium	1	p. 5.000
Uréthane	1	p. 4.000
Uroformine		
Colchicine		
Chlorure de sodium	8,5	p. 4.000

Substances antagonistes :

Sulfate de strychnine	1	p. 3.000.000
Caféine	1	p. 500.000
Chlorure de potassium.	1	p. 50.000
Ph�nosaf�ranine		
Vitamine B ₁	1	p. 10.000
Chlorure de calcium.	1	p. 4.000
Chlorure de magnésium		

B. — ACTION SENSIBILISANTE SUR UNE PRÉPARATION ÉSÉRINÉE
(ADDITION APRÈS ÉSÉRINE).

Technique. — Addition d'ésérine à 1 p. 500.000. Trois minutes plus tard, addition de la substance dont on recherche le pouvoir antagoniste. Six minutes plus tard, c'est-à-dire neuf minutes après l'ésérine addition de l'acétylcholine (  1 p. 40.000.000). Les étalonnages sont pratiqués sur la même préparation, en faisant agir l'ésérine neuf minutes avant l'acétylcholine.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant (Tableau II).

TABLEAU II. — *Préparations ésérinées* (addition de la drogue après ésérine).

	CONCENTRATIONS		
<i>Substances favorisantes :</i>			
Chl. de choline	1	p.	100.000
Rouge neutre	1	p.	10.000
Biehl. d'histamine	1	p.	5.000
<i>Substances inactives :</i>			
Sulfate de vératrine.	1	p.	50.000.000
Nicotine	1	p.	10.000.000
Salicylate de génésérine.	1	p.	1.000.000
Sulfate de quinine	1	p.	100.000
Aldéhyde formique			
Sulfate de spartéine	1	p.	50 000
Pentaméthylènetétrazol	1	p.	40.000
Novarsénobenzol			
Chl. de pilocarpine	1	p.	20.000
Vitamine B ₁	1	p.	10.000
Dihydrocodéine			
Dihydrooxycodéine	1	p.	5 000
Chlorure de potassium			
Fluorure de potassium	1	p.	1.000
Thionine			
Chlorure de magnésium	1	p.	1.000
Uréthane			
Uroformine	1	p.	1.000
Colchicine.			
Chlorure de calcium	8,5	p.	1.000
Chlorure de sodium			
<i>Substances antagonistes :</i>			
Prostigmine.	1	p.	10.000.000
Sulfate de strychnine	1	p.	500.000
Chl. d'héroïne.			
Chl. de morphine	1	p.	100.000
Caféine			
Phénosafarine	1	p.	50.000
Bleu de méthylène	1	p.	10.000

C. — ACTION SENSIBILISANTE SUR UNE PRÉPARATION ÉSÉRINÉE
(ADDITION AVANT ÉSÉRINE).

Technique. — L'ésérine à 1 p. 500.000 est ajoutée au Ringer où baigne la sangsue réactif trois minutes après l'addition de la drogue étudiée. L'acétylcholine (1 p. 40.000.000) est ajoutée à son tour trois minutes après l'ésérine. Les étalonnages sont pratiqués en ajoutant l'acétylcholine trois minutes après l'ésérine. De la sorte, la classification ci-dessous (Tableau III) nous paraît pouvoir être légitimement comparée aux deux précédentes ; dans les 3 cas l'addition de la drogue ayant toujours précédé de six minutes l'acétylcholine.

TABLEAU III. — *Préparations ésérinées* (drogue additionnée avant ésérine).

CONCENTRATIONS		
<i>Substances favorisantes :</i>		
Chl. de pilocarpine	1	p. 10.000
<i>Substances inactives :</i>		
Sulfate de vératrine	1	p. 50.000.000
Nicotine	1	p. 10.000.000
Salicylate de gènesérine	1	p. 1.000.000
Aldéhyde formique	1	p. 100.000
Sulfate de quinine		
Chl. de choline		
Sulfate de spartéine		
	1	p. 50.000
	1	p. 30.000
Novarsénobenzol		
Rouge neutre	1	p. 40.000
Chlorure de potassium	1	p. 10.000
Dihydrocodéine		
Dihydrooxycodéine		
Fluorure de sodium		
Bichl. d'histamine	1	p. 5.000
Uroformine		
Uréthane		
Pentaméthylènetétrazol.		
Chlorure de magnésium	1	p. 1.000
Colchicine		
Chlorure de sodium	8,5	p. 1.000
<i>Substances antagonistes :</i>		
Prostigmine	1	p. 10.000.000
Sulfate de strychnine	1	p. 1.000.000
Cl. d'héroïne		
Chl. de morphine	1	p. 500.000
Caféine	1	p. 250.000
Phénosafarine	1	p. 100.000
Vitamine B ₁	1	p. 40.000
Bleu de méthylène	1	p. 10.000
Thionine	1	p. 5.000
Chlorure de calcium	1	p. 1.000

Nous aurons l'occasion de tirer les déductions qui découlent de ces expériences relativement au mécanisme de la sensibilisation de la musculature de sangsue vis-à-vis de l'acétylcholine. Le point de vue où nous nous plaçons en ce moment est essentiellement différent.

Supposons, en effet, résolu le problème du dosage biologique de l'acétylcholine et ne considérons que la quantité de sensibilisateur nécessaire pour produire une potentialisation identique vis-à-vis d'une quantité donnée, toujours la même, 1 p. 400.000 par exemple, d'acétylcholine. Nous voyons immédiatement qu'au moins en solution pure, nous obtenons une méthode de dosage qui pourrait intéresser un certain nombre d'alcaloïdes et même de sels minéraux.

A titre d'exemple, nous citons : a) les chlorhydrates de dihydro-

oxycodéine et de dihydrocodéine dont l'action sensibilisante (en l'absence d'ésérine) est manifeste à 1 p. 100.000.000, la strychnine antagoniste à 1 p. 3.000.000 ; b) la prostigmine antagoniste à 1 p. 10.000.00 et l'héroïne à 1 p. 500.000 (après ésérine) ; c) la strychnine et l'héroïne antagonistes à 1 p. 1.000.000 (avant ésérine). Enfin, à ces trois catégories, nous pouvons en ajouter une autre, correspondant aux substances agissant directement (en dehors de toute addition d'acétylcholine) sur le tonus de la préparation (nicotine 1 p. 3.000.000, etc.).

A vrai dire, dans un cas particulier — celui de la morphine — M^{lles} Denise FICHTENBERG et Jeanne LÉVY (2) avaient proposé une méthode basée sur un principe analogue (empêchement partiel, en présence de morphine, de la contraction provoquée par le perchlorate de l'ester bromhydrique de la choline).

La méthode que nous préconisons, en nous appuyant sur les résultats condensés dans les tableaux précédents et qui sont loin d'être limitatifs, est beaucoup plus générale, et nous croyons qu'elle serait susceptible de rendre service dans un assez grand nombre de cas.

Il est évident cependant, que le fait pour une substance de provoquer à faible dose une modification du tonus de la préparation, ou — suivant les conditions d'ésérination — une augmentation ou une inhibition de sa sensibilité à l'acétylcholine ne suffit pas à indiquer la possibilité d'un dosage. Il reste pour le moins à voir si la substance diffuse facilement et peut être enlevée par lavage et entre quelles limites les essais sont vraiment quantitatifs. Ce sont les résultats déjà ainsi obtenus pour les substances énumérées plus haut que nous publierons dans un prochain mémoire.

Gaston DASTUGUE.

*(Laboratoire de Physiologie de l'Ecole de plein exercice
de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand.)*

Contribution à l'étude de la toxicité de la strychnine. Détermination, chez le cobaye, de la dose mortelle du chlorhydrate de cet alcaloïde, administré par les voies intrapéritonéale et sous-cutanée.

Si l'on en croyait les ouvrages qui ont rassemblé (1) ce qu'on savait, lors de leur rédaction, de la dose léthale des différents poisons,

2. Denise-G. FICHTENBERG et Jeanne LÉVY. Sur le dosage biologique de faibles quantités de morphine. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 312-316.

1. E. POULSSON. In A. HEFFTER. *Handb. d. experiment. Pharmacologie*, 2/1, Berlin,

le cobaye succomberait à l'injection sous-cutanée d'une dose de strychnine qui ne varierait que de 3 à 5 milligr. par kilogramme. Mais, à qui prend la peine de les interroger, les innombrables publications consacrées à la toxicité de la strychnine révèlent une différence beaucoup plus considérable entre les valeurs extrêmes auxquelles la dose mortelle de cet alcaloïde a été jusqu'ici évaluée.

Dans leur mémoire historique sur la strychnine ⁽²⁾, PELLETIER et CAVENTOU ont déclaré s'être assurés que cette base « administrée, à la dose d'un quart de grain, à des lapins, des cochons d'Inde et des chats, les fit toujours périr dans l'espace de vingt à soixante minutes » (p. 172).

Ayant injecté 2 milligr. de sulfate de strychnine sous la peau de deux cobayes, l'un de 630 gr., l'autre de 360 gr., et ayant constaté que le premier avait survécu alors que le second avait succombé, STACCHINI ⁽³⁾ admet « qu'il faut 1/10 de milligramme de strychnine par 18 gr. de cobaye, pour produire la mort de cet animal », soit 5 milligr., 55 par kilogramme.

FALCK, à qui l'on doit de nombreux mémoires sur la toxicité de la strychnine, a affirmé ⁽⁴⁾ que le cobaye est d'autant plus sensible à l'injection sous-cutanée de nitrate de cet alcaloïde qu'il est plus jeune. Ayant constaté que des individus nés depuis trois à douze heures avaient résisté à l'injection de 1.329, 1.358, 1.388, 1.406, 1.583, 1.697, 1.750, 1.824, mais étaient morts après celle de 1.869, 1.874, 1.988, et 2.041 milligr. par kilogramme, que des spécimens âgés de dix jours n'avaient pas été tués par l'administration de 1.728, 1.753, 1.778, 1.801, 1.818, 1.882, 1.981, 1.983, 2.000, 2.028, 2.102, 2.132, 2.197 et 2.201 milligr. par kilogramme, mais avaient succombé à celle de 2.248, 2.251 et 2.425 milligr. par kilogramme, enfin que des exemplaires vieux de cent jours avaient survécu après avoir été soumis à l'action de 2.697, 2.751, 2.762, 2.801, 2.821, 3.102, 3.146, 3.301, 3.333, 3.378 et 3.404 milligr. par kilogramme, mais non de 3.405, 3.413 et 3.500 milligr. par kilogramme, FALCK en conclut, d'une part que la dose maximale aléthale constatée expérimentalement (« Höchste experimentierte aletale Dosis ») était de 1.824 pour les cobayes

1920, p. 381-382 (3 à 4 milligr., 5 milligr. à la saison froide). — F. FLURY et F. ZERNIK. Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere, in E. ABDERHALDEN. *Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden*, Abt. IV, Teil 7 B, Berlin, p. 1403 (3 à 4 milligr., 5 milligr. en hiver). — T. SOLLMANN. *A Laboratory Guide in Pharmacology*, Philadelphia, 1922, p. 335 (4 milligr. 5 à 4 milligr. 75). — J. C. MUNCH. *Bioassays*, Baltimore, 1931, p. 126 et p. 133 (3 milligr. à la p. 126, 3 milligr. 5 à la p. 133). — T. SOLLMANN. *A Manual of Pharmacology*, 4^e édit., Philadelphia, 1932, p. 267 (env. 4 milligr. 5). — E. ZUNZ. *Eléments de Pharmacodynamie spéciale*, Paris, 1933, p. 302 (3 à 3 milligr. 4).

2. PELLETIER et CAVENTOU. *Ann. de Chimie et de Phys.*, 1819, 2^e s., 40, p. 142-176.

3. C. STACCHINI. *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 1877, 2^e s., 4, p. 479-524.

4. F. A. FALCK. *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiologie*, 1885, 36, p. 285-308.

nouveau-nés, de 2.201 pour ceux de dix jours, de 3.404 pour ceux de cent jours, d'autre part que la dose minimale léthale semblablement déterminée (« Niedrigste experimentierte letale Dosis ») est de 1.869 quand les animaux venaient de naître, de 2.248 quand ils avaient atteint leur dixième jour, de 3.405 milligr. quand ils étaient parvenus à leur centième jour.

En 1897, LIVON⁽⁵⁾ fixe à 3 milligr. par kilogramme la dose minimale léthale de chlorhydrate de strychnine injecté sous la peau des cobayes, mais il a soin de noter que, pour cet alcaloïde, de même que pour tous ceux qu'il a étudiés, on ne peut « arriver à des doses mathématiques », en particulier parce que « les jeunes cobayes de 175 à 250 gr. » sont « plus sensibles que les sujets adultes de 550 à 650 gr. ».

Ayant injecté dans les muscles des cuisses de 4 cobayes, une solution à 0 gr., 03 % de strychnine, BRUNNER⁽⁶⁾ a pu constater, d'une part la survie de deux animaux qui avaient reçu l'un 3 milligr., 3, l'autre 3 milligr., 5 de ce produit par kilogramme ; d'autre part la mort en trois à quatre heures des deux autres qui avaient été soumis à l'action de 3 milligr., 6 par kilogramme.

En 1901, CARRARA⁽⁷⁾, utilisant une solution à 1-2 p. 1.000 de nitrate de strychnine, fixe à 3 milligr., 4 la dose minimale mortelle de ce sel par kilogramme de cobaye.

L'année suivante, MAUREL⁽⁸⁾, qui avait soumis des cobayes de 400 à 700 gr. à l'injection sous-cutanée d'une solution à 1 % de sulfate de strychnine, et qui avait constaté que, aux doses de 1 à 5 milligr. par kilogramme, ce sel n'avait pas provoqué de convulsions, tandis qu'à celle de 10 milligr. par kilogramme il avait, après de violentes convulsions, tué l'animal en trente minutes environ, conclut que « la dose minima mortelle est dans les environs de 10 milligr. par kilogramme ».

De 9 expériences sur les cobayes, HATCHER⁽⁹⁾ déduit que la dose léthale moyenne de sulfate de strychnine injecté sous la peau s'est montrée de 4 milligr., 75 par kilogramme, « cette dose et toutes celles au-dessus étant fatales, tandis que tous ceux qui ont reçu moins se sont rétablis ».

« Déterminée expérimentalement » la dose léthale d'un sel de strychnine (chlorhydrate ou sulfate) administré par la voie sous-cutanée correspondrait, d'après BAUDRAN⁽¹⁰⁾, à 4 milligr. de strychnine base par kilogramme de cobaye.

5. C. LIVON. *C. R. Soc. Biol.*, 1897, 49, p. 979-980.

6. G. BRUNNER. *Fortschritte der Medicin*, 1896, 16, p. 365-370.

7. M. CARRARA. *Centralbl. f. inn. Med.*, 1901, p. 479-485.

8. E. MAUREL. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 54, p. 742-744.

9. R. A. HATCHER. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1902, 74, p. 283-285.

10. G. BAUDRAN. *C. R. Ac. Sc.*, 1904, 139, p. 1000-1002.

HALE ⁽¹¹⁾ a, jusqu'à ce qu'ils succombent, soumis 4 cobayes à des injections sous-cutanées successives de sulfate de strychnine, à raison de deux injections par semaine, la deuxième injection étant pratiquée trois jours après la première, la troisième quatre jours après la deuxième, et ainsi de suite. Les doses administrées furent de 2 milligr., 5 par kilogramme pour les quatre premières injections, de 3 milligr. pour les trois suivantes, de 3 milligr., 5 enfin pour les dernières. Chez un animal (Exp. IV), la première injection de 2 milligr., 5 produisit des convulsions, cependant que les deuxième et troisième de la même dose ne firent qu'augmenter la réflectivité, mais la quatrième, quoique encore de même dose, fut mortelle. Chez un autre cobaye (Exp. II), la première et la troisième injection de 2 milligr., 5 ont accru l'excitabilité réflexe, cependant que les deuxième et quatrième de même dose étaient suivies de convulsions; la première et la deuxième injection de 3 milligr. par kilogramme haussèrent la réflectivité, mais la troisième de cette dose a provoqué des convulsions, puis la mort. Chez un troisième cobaye (Exp. III), les quatre premières injections de 2 milligr., 5 par kilogramme et les trois injections de 3 milligr. par kilogramme ont élevé l'activité réflexe, la première injection de 3 milligr., 5 a causé de légères convulsions, la deuxième injection de même dose a été mortelle. Enfin, chez le quatrième cobaye (Exp. I) les quatre premières injections de 2 milligr., 5 ont augmenté la réflectivité, la première et la troisième de 3 milligr. par kilogramme ont entraîné des convulsions alors que la deuxième de même dose avait seulement élevé l'excitabilité réflexe, enfin la première injection de 3 milligr., 5 a provoqué des convulsions se terminant par la mort. HALE en conclut que la sensibilité du cobaye à la strychnine varie beaucoup non seulement chez des individus différents, mais encore chez un même individu.

LAUNOY ⁽¹²⁾, qui a pratiqué des injections intramusculaires de sulfate de strychnine chez un assez grand nombre de cobayes et qui a pu obtenir souvent « la mort de l'animal en expérience, par l'injection », de 2 milligr., 5 à 3 milligr. par kilogramme, a constaté que, sur 58 animaux intoxiqués de mai à décembre 1910, 56 avaient succombé à une dose inférieure à 4 milligr. par kilogramme tandis que 2 avaient survécu, l'un à celle de 4 milligr., 4 par kilogramme, l'autre à celle de 4 milligr., 8 par kilogramme, cependant que, sur 25 animaux empoisonnés en janvier 1911, 23 avaient été tués par des doses inférieures à 5 milligr. par kilogramme ⁽¹³⁾, cependant que

11. W. HALE. *Journ. of Pharmacology*, 1909, 4, p. 39-47.

12. L. LAUNOY. *C. R. Ac. Sc.*, 1911, 452, p. 1698-1701.

13. C'est du moins ce que nous concluons de la phrase de LAUNOY : « De 27 animaux éprouvés en janvier 1911, j'obtiens 2 survies avec 0,0005 pour 100 gr. et même (2 cas) avec 0,0006 pour 100 gr. »

4 avaient résisté, 2 à la dose de 5 milligr. par kilogramme, 2 à celle de 6 milligr. par kilogramme. Il en a conclu, d'une part que, « chez le cobaye, la dose mortelle de strychnine est assez variable d'un animal à l'autre », d'autre part que « la résistance des cobayes à la strychnine paraît... subir des influences saisonnières ; en hiver, les animaux sont plus résistants que pendant la saison chaude ».

Les injections sous-cutanées de nitrate de strychnine que KUENZER (14) a pratiquées chez le cobaye ont amené cet auteur à prétendre, d'une part que ce sel à la dose de 3 milligr., 7 par kilogramme ne provoqua qu'une augmentation passagère de l'excitabilité réflexe, d'autre part que sa « dose léthale minimale est de beaucoup supérieure » sans toutefois qu'il ait pu la préciser davantage.

POUR HATCHER et EGGLESTON (15), la dose mortelle de sulfate de strychnine injecté sous la peau du cobaye correspond approximativement à 3 milligr., 5 de base par kilogramme, c'est-à-dire est d'environ 4 milligr., 48 par kilogramme.

En 1901, A. GORIS et L. LACHAISE (16) ont, dans une note succincte, évalué à 10 milligr. par kilogramme de cobaye la dose mortelle de strychnine dissoute dans l'acide chlorhydrique très dilué, puis, dans sa thèse, LACHAISE (17) a précisé cette évaluation. Il y a fait savoir, en effet, qu'il a injecté dans le péritoine de 10 cobayes de 300 à 600 gr., à jeun depuis vingt-quatre heures, des quantités appropriées d'une solution à 1.2814 p. 1.000 de sulfate de strychnine par kilogramme, c'est-à-dire à 1 p. 1.000 de strychnine base. Les 7 animaux qui ont survécu avaient reçu un volume de cette solution correspondant à 4 milligr. de strychnine par kilogramme pour le premier cobaye, à 6 milligr. par kilogramme pour le deuxième et le troisième, à 8 milligr. par kilogramme pour le quatrième, à 9 milligr. par kilogramme pour les trois derniers. Les 3 animaux qui ont succombé avaient, tous 3, été soumis à l'action d'une quantité de solution correspondant à 10 milligr. de strychnine par kilogramme. D'où l'affirmation que « la dose toxique est voisine de 10 milligr. par kilogramme » pour la strychnine base, donc de 12 milligr., 814 pour le sulfate de strychnine.

Après avoir injecté sous la peau de 14 cobayes des quantités de solution à 1 p. 1.000 de nitrate de strychnine correspondant pour 6 de ces animaux à 1, 2, 3, 4, 4,5 et 5 milligr. par kilogramme, pour 2 à une dose de 3 milligr., 5 par kilogramme, pour 6 à une également

14. R. KUENZER. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1914, 77, p. 241-250.

15. R. A. HATCHER et C. EGGLESTON. *Journ. of Pharmacol.*, 1917, 40, p. 281-319.

16. A. GORIS et L. LACHAISE. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, 484, p. 1091-1093.

17. L. LACHAISE. Sur les méthodes de dosage des alcaloïdes dans les préparations de strychnées. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris 1927.

même dose de 5 milligr., 5 par kilogramme, UNDERHILL et WOOD ⁽¹⁸⁾ ont constaté que ces 6 derniers seuls sont morts. La dose de 5 milligr., 5 par kilogramme est « donc adoptée (par eux) comme la dose minimale léthale expérimentale approximative pour le cobaye ».

VELLIZ ⁽¹⁹⁾ a constaté que, « pour un cobaye de 500 gr. environ, l'injection sous-cutanée de 1 cm³, 25 d'une solution neutre de sulfate de strychnine à 2 p. 1.000, soit 2 milligr., 5 « pour l'animal et 5 milligr. environ par kilogramme, entraîne la mort » en moins de trente minutes le plus souvent ».

Ayant fait savoir que « chaque détermination de la dose minimale léthale a été faite avec au moins 4 témoins » et admis que « chez le cobaye, les variations de (cette dose) peuvent atteindre 0 milligr., 4 par kilogramme et plus », JANNETTE-WALEN ⁽²⁰⁾ a affirmé que la dite dose varie pour cet animal entre 6 et 6 milligr., 3 par kilogramme si l'on emploie une solution à 0,5 p. 1.000, entre 3 milligr., 8 et 4 milligr. par kilogramme si l'on utilise une solution à 3 p. 1.000.

Enfin, pour SANTAVY ⁽²¹⁾, la dose mortelle de nitrate de strychnine injecté sous la peau du cobaye est de 6 milligr. par kilogramme.

Ainsi donc qui ne se contente pas d'une bibliographie volontairement abrégée se trouve en présence d'évaluations de la dose léthale des sels minéraux de strychnine chez le cobaye qui sont extrêmement discordantes puisqu'elles s'échelonnent depuis la valeur minimale de 1 milligr., 869 (cobayes nouveau-nés) jusqu'à celle maximale de 12 milligr., 814.

Reconnaissons tout d'abord qu'il était fort invraisemblable que des résultats concordants pussent être fournis par des essais dont les auteurs n'avaient pas employé les mêmes sels ou ne les avaient pas utilisés à une égale concentration, n'avaient pas eu recours à un mode identique d'administration, enfin ne s'étaient souciés ni de l'âge des cobayes ni de la saison à laquelle ils expérimentaient.

Certes on sait que la teneur en base des chlorhydrate, sulfate et nitrate de strychnine ne diffère que fort peu puisqu'elle est de 82,17 % pour le premier, de 78,04 % pour le second, de 84,13 % pour le troisième, mais on ignore si la réaction du cobaye à chacun de ces sels ne dépend que de la quantité de strychnine qu'ils contiennent.

La concentration des solutions injectées joue évidemment ici un rôle important sur lequel KLEINER et MELTZER ⁽²²⁾ ont attiré

18. F. P. UNDERHILL et E. C. WOOD. *Journ. of Pharmacol.*, 1929, 36, p. 129-153 (voir tableau 15, p. 148, et p. 147 et 151).

19. L. VELLIZ. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, 105, p. 684-685.

20. F. JANNETTE-WALEN. Strychnine et strychnothérapie intensive. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1936, p. 294 et 295.

21. F. SANTAVY. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, 133, p. 169-170.

22. I. S. KLEINER et S. J. MELTZER. *Journ. of Pharmacol.*, 1917, 9, p. 359.

l'attention après qu'ils eurent observé que, de deux lapins soumis à l'injection sous-cutanée d'une même dose de strychnine (0 milligr., 54 par kilogramme), celui à qui cette dose avait été administrée en solution à 0,2 % succomba en neuf minutes après de violentes convulsions, alors que celui auquel on l'avait injectée en solution à 0,02 % survécut et ne montra que de l'hyperesthésie. Sur le cobaye lui-même, JANNETTE-WALEN⁽²⁰⁾ a constaté — comme nous l'avons signalé plus haut — que la dose léthale de strychnine augmente de 57 % quand la concentration passe de 3 % à 0,5 %.

Quant à l'influence du mode d'administration, on a admis que, chez le cobaye, cet alcaloïde serait 10 fois moins toxique quand on l'administre par la bouche que quand on l'injecte sous la peau⁽²³⁾ mais on n'a pas encore recherché si les voies parentérale et intrapéritonéale peuvent indifféremment être substituées l'une à l'autre.

L'âge des animaux paraît avoir lui aussi son importance. FALCK puis LIVON ont — comme nous l'avons rapporté plus haut — affirmé, l'un et l'autre, que les jeunes cobayes sont plus sensibles à la strychnine que ceux qui sont adultes.

Enfin, si des expériences rigoureuses justifiaient les affirmations de LAUNOY que nous avons déjà fait connaître, la saison où l'on expérimente devrait, elle aussi, être prise en considération.

Mais s'il est ainsi prouvé que l'évaluation de la dose léthale de strychnine chez le cobaye doit tenir compte des facteurs que nous venons de passer en revue, peut-on admettre, avec HATCHER et EGGLESTON, que « la toxicité de (cet alcaloïde) est tout à fait uniforme quand il est administré »⁽²⁴⁾ dans des conditions expérimentales identiques? Nous ne le croyons pas et nous nous étonnons fort qu'à l'exception, d'une part de HALE qui a reconnu que la sensibilité du cobaye à la strychnine varie non seulement chez des individus différents mais encore sur un même sujet, d'autre part de LIVON, LAUNOY et JANNETTE-WALEN qui ont admis que, chez cet animal, la dose léthale de strychnine est susceptible de quelques variations, tous les auteurs aient cru que cette dose peut être exprimée par une valeur unique constituant la limite invariable et rigoureuse des quantités non mortelles et des quantités mortelles de telle sorte que, comme l'a affirmé HATCHER (*cfr. supra*), la dite « dose et toutes celles au-dessus sont fatales, tandis que tous (les animaux) qui reçoivent moins se rétablissent ».

Accepter cette conception de la dose léthale qui fut jadis celle de presque tous les pharmacologistes et qui est malheureusement encore

23. R. A. HATCHER et C. EGGLESTON. *Journ. of Pharmacol.*, 1917, 10, p. 284 et p. 291-292.

24. R. A. HATCHER et C. EGGLESTON. *Loco citato*, p. 283.

celle de nombreux auteurs, c'est admettre que si les circonstances extrinsèques de leur intoxication sont aussi semblables que possible, tous les représentants d'une même espèce animale montrent à l'égard d'un poison déterminé une égale sensibilité. Qu'il n'en soit nullement ainsi c'est ce que savent tous ceux qui, ayant pratiqué des essais de toxicité sur un nombre suffisant d'animaux, en ont scruté impartialement les résultats. Ce dont on se convainc alors c'est qu'entre les doses auxquelles survivent tous les animaux intoxiqués et celles qui provoquent la mort de tous ceux qui y sont soumis, s'intercale une longue série de doses qui ne tuent qu'une fraction plus ou moins grande de ceux qui les reçoivent. C'est ainsi que, pour la strychnine elle-même, FALCK ⁽²⁵⁾ a pu constater que deux rats soumis à l'injection sous-cutanée d'une même dose de 2 milligr., 36 de nitrate de cet alcaloïde par kilogramme « se sont comportés très différemment, l'un étant mort en peu de temps, tandis que l'autre s'était complètement rétabli » (p. 93) mais cette observation n'a pas modifié sa conception de la dose léthale et simplement, parce qu'un unique cobaye avait succombé à l'administration de 2 milligr., 5 de ce sel par kilogramme, il a conclu « que pour les rats (*Mus musculus* L.) la dose relative de nitrate de strychnine (c'est-à-dire la dose de 2 milligr., 4 de ce sel par kilogramme) est la dose léthale minimale » (p. 93).

L'inégalité de sensibilité des animaux d'une même espèce à l'égard d'un poison déterminé ne peut être aujourd'hui contestée. A la notion d'une dose léthale unique doit donc se substituer celle de doses léthales multiples dont chacune correspond à un pourcentage de mortalité déterminé. La toxicité d'un corps trouve ainsi son expression la plus fidèle dans la courbe obtenue en portant en abscisses les doses injectées et en ordonnées, soit les pourcentages de mortalité relatifs à chacune d'elles (courbe du type en ogive de GALTON), soit, sauf pour le premier dont la valeur est notée telle quelle, les différences entre chacun de ces pourcentages et celui qui le précède immédiatement (courbe du type en cloche de GAUSS).

Introduite en biologie par KISSKALT ⁽²⁶⁾ et non point comme on le croit généralement par SHACKELL et TREVAN, l'usage de telles courbes s'impose à qui veut déterminer avec exactitude la toxicité d'un médicament.

Puisque de tous ceux qui ont étudié la toxicité de la strychnine chez le cobaye il n'en est aucun — du moins à notre connaissance — qui ait dressé la courbe qui la doit exprimer ou qui tout au moins

25. F. A. FALCK. *Vierteljahrsschrift für gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen*, Neue Folge, 1875, 23, p. 78-98.

(26) K. KISSKALT. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.*, 1916, 81, p. 42-56.

nous ait mis en possession des bases expérimentales nécessaires à sa construction, les valeurs attribuées jusqu'ici à la dose léthale de cet alcaloïde ne pouvaient qu'être illusoires de même qu'étaient fatalement entachées de précarité les solutions données aux nombreux problèmes qui se posent à propos de la toxicité de ce poison : influence de l'âge et de la saison sur le pouvoir léthal de cette base, rôle phylactique de la brucine à l'égard de l'intoxication strychnique affirmé par Goris et LACHAISE, appréciation de l'activité relative des strychnines commerciales, accumulation de la strychnine dans l'organisme ou au contraire accoutumance de celui-ci à celle-là. C'est pourquoi nous avons cru nécessaire de construire les courbes qui traduisent les effets de l'intoxication du cobaye par le chlorhydrate de strychnine administré par les voies intrapéritonéale et sous-cutanée.

Nos expériences ont été poursuivies sans interruption du 16 au 21 octobre 1940. Ont été éliminés non seulement les cobayes qui pesaient moins de 250 gr. et plus de 350 gr., mais encore ceux du type « angora » ainsi que ceux dont le pelage était brun. Pendant les trois jours qui précédaient l'expérience, les animaux étaient conservés au laboratoire où ils étaient soumis à un régime alimentaire uniforme et à une température ne variant que de 18° à 20° ; en outre, pendant douze heures avant l'essai, ils étaient totalement privés de nourriture. Le chlorhydrate de strychnine parfaitement pur que nous avons utilisé, avait été préparé pour nous sous la direction du plus grand spécialiste de la strychnine, le Professeur LEUCHS auquel nous nous plaçons à apporter ici le témoignage de notre grande reconnaissance. Ayant pu constater que, quand on fait dissoudre ce sel dans l'eau distillée du commerce, on obtient assez rapidement la mise en liberté à l'état cristallisé d'une petite quantité de strychnine base, nous n'avons utilisé, pour nos solutions, que de l'eau bidistillée rigoureusement neutre. Effectuées à froid dans un récipient de quartz, ces solutions contenaient uniformément 1 milligr. de chlorhydrate de strychnine par centimètre cube.

Chaque dose était injectée à un groupe d'au moins 20 cobayes, les animaux étant répartis de telle façon que chaque groupe contienne approximativement 40 % d'individus pesant de 250 à 300 gr. et 60 % de sujets d'un poids variant de 305 à 350 gr. Après avoir pesé chaque cobaye avec soin, mais sans recourir toutefois à des poids inférieurs à 5 gr., le volume de la solution était calculé en 100° de cm³. Si le volume à injecter était égal ou inférieur à 2 cm, on ne faisait usage que de la seringue de ANTON⁽²⁷⁾ qui contient 1 cm³ et est graduée en 100° de cm³. Si, au contraire, ce volume excédait 2 cm³, on utilisait pour les cm³ une seringue de

27. H. ANTON. *Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin*, 1936, 98, p. 498-500.

5 cm³ graduée en 10^e de cm et pour les fractions de cm³ la seringue de ANTON.

Les résultats définitifs de l'intoxication : mort ou survie de l'animal, étaient constatés vingt-quatre heures après l'administration du chlorhydrate de strychnine. Ce délai eut pu être réduit sans inconvénient, car nous avons constaté que la mort de l'animal se produit le plus souvent dans les cinq à dix minutes qui suivent l'introduction du poison et que ce n'est qu'exceptionnellement qu'elle survient plus d'une heure après celle-ci. Remarquons à ce sujet que le temps qui s'écoule entre l'administration du poison et la mort de l'animal n'est nullement proportionnelle à la dose injectée. Dans nos expériences, en effet, le seul cobaye qui ait succombé à l'administration intrapéritonéale de 2 milligr. de chlorhydrate de strychnine par kilogramme est mort cinq minutes après celle-ci, alors que l'un de ceux qui en avaient reçu par la même voie 26 milligr. par kilogramme n'a été tué qu'en quarante minutes. Nous avons pu, en outre, constater que les cobayes mortellement intoxiqués par une même dose de chlorhydrate de strychnine succombent en des temps très variables.

Voici les résultats de nos essais et les courbes qui leur correspondent.

Résultats de l'intoxication du cobaye par le chlorhydrate de strychnine administré par la voie intrapéritonéale.

DOSE INJECTÉE en milligrammes par kilogramme	SURVIES	MORTS	POURCENTAGE de mortalité
1	20	0	0 %
2	19	1	5 %
4	30	0	0 %
6	15	5	25 %
10	28	12	30 %
16	16	24	60 %
20	9	21	70 %
26	10	30	75 %

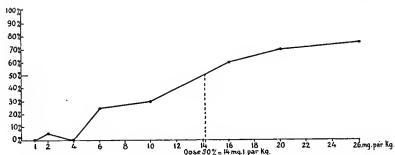


FIG. 1.

Résultats de l'intoxication du cobaye par le chlorhydrate de strychnine injecté sous la peau.

DOSE INJECTÉE en milligrammes par kilogramme	SURVIVS	MORTS	POURCENTAGE de mortalité
4	14	66	30 %
10	5	45	75 %
16	2	18	90 %
26		20	100 %

Puisque, pour comparer la toxicité des divers poisons, on utilise le plus communément la dose léthale 50 %, c'est-à-dire celle qui provoque la mort de la moitié des animaux intoxiqués, nous pouvons déduire de nos essais que le chlorhydrate de strychnine est plus toxique pour le cobaye s'il est administré sous la peau que s'il est

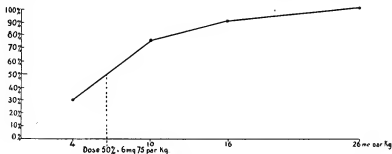


FIG. 2.

injecté dans le péritoine, la dose léthale 50 % obtenue dans des conditions expérimentales aussi semblables que possible, étant dans le premier cas de 6 milligr., 5 par kilogramme, dans le second de 14 milligr., 1 par kilogramme. Bien que cette différence de comportement du cobaye à l'égard d'un même toxique ne puisse recevoir d'interprétation satisfaisante avant d'avoir fait l'objet d'expériences appropriées, on est en droit de supposer que la strychnine administrée par la voie intrapéritonéale n'atteint les centres nerveux qu'après avoir été en partie décomposée et fixée par le foie, ROGER ⁽²⁶⁾ a pu, en effet, observer que la grenouille normale est plus résistante à la strychnine que la grenouille hépatectomisée et que « à poids égal, le foie emmagasine 11 fois plus de strychnine que les muscles ». Bien plus, avant d'affirmer lui aussi « que le foie emmagasine une partie assez importante de la strychnine qui le traverse » VANOSSY ⁽²⁹⁾ a pu s'assurer que le nitrate de cet alcaloïde est plus toxique pour la

28. G. H. ROGER. *Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, 1892, 5^e s., 4, p. 24-38.

29. Z. DE VANOSSY. *Arch. internat. de Pharmacodynamie*, 1904, 13, p. 155-214.

grenouille verte (*Rana esculenta* L.) quand il est injecté dans la veine cutanée que dans la veine abdominale. Enfin HATCHER et EGGLESTON⁽³⁰⁾ ont montré que le foie perfusé de chien et de cobaye détruit une grande partie du sulfate de strychnine qu'on y fait circuler et retient une forte portion de celui qui a résisté à cette destruction.

Il n'est pas non plus illogique de tenir compte de la grande susceptibilité du chlorhydrate de strychnine à l'égard des alcalins et de penser que, quand ce sel est introduit par la voie intrapéritonéale, une plus grande partie en est transformée en strychnine base que quand on le fait pénétrer par la voie sous-cutanée. Or on sait que chez le cobaye l'inactivité de la strychnine base est si évidente que le grand pharmacologiste allemand STRAUB⁽³¹⁾ en a fait l'objet d'une expérience de cours. A un cobaye qui, trente minutes après avoir reçu sous la peau 100 milligr. de strychnine base finement et récemment broyée dans 1 cm³ d'eau distillée, n'a encore présenté aucun symptôme d'intoxication, il suffit d'injecter au même endroit de l'acide acétique dilué pour qu'en quelques minutes l'animal succombe après avoir présenté les manifestations typiques de l'empoisonnement strychnique. Cette inactivité de la strychnine qui n'existe pas chez le lapin cesse parfois d'ailleurs spontanément chez le cobaye, de telle sorte que STRAUB a pu observer un de ces animaux alimenté avec du foin chez lequel les symptômes de l'intoxication mortelle par la strychnine apparurent subitement huit jours après l'administration du toxique.

Puisqu'elles sont de 6 milligr., 5 par kilogramme quand l'administration est faite par la voie sous-cutanée, de 14 milligr., 1 quand elle est pratiquée par la voie intrapéritonéale, les doses léthales 50 % de chlorhydrate de strychnine qui traduisent les résultats de nos essais chez le cobaye se montrent supérieures, la première de peu, la seconde de beaucoup aux doses de sels de strychnine que les ouvrages classiques considèrent comme mortelles pour cet animal, doses qui, comme nous l'avons rappelé plus haut, ne vont que de 3 à 5 milligr. ; la strychnine est donc moins toxique pour le cobaye qu'on ne l'admet d'ordinaire. Il convient toutefois de ne pas oublier que si 30 animaux soumis à l'administration intrapéritonéale de 4 milligr. de chlorhydrate de strychnine par kilogramme ont tous survécu, un cobaye qui n'avait reçu par la même voie que 2 milligr. de ce sel par kilogramme a succombé à une intoxication strychnique typique. Il est donc incontestable que certains animaux montrent à

30. R. A. HATCHER et C. EGGLESTON. *Journ. of Pharmacol.*, 1917, 40, p. 281-319.

31. W. STRAUB, ex R. KUENZER. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, 1914, 77, p. 243, note 1.

l'égard de la strychnine une sensibilité beaucoup plus grande que leurs congénères.

Enfin, bien que, faute d'une quantité suffisante de chlorhydrate de strychnine purissime, nous n'ayons pu déterminer ni la dose qui entraîne la mort de tous les animaux intoxiqués par la voie intrapéritonéale, ni celle qui ne tue aucun des cobayes empoisonnés par la voie sous-cutanée, nos essais nous permettent cependant d'affirmer que la plus faible dose de chlorhydrate de strychnine qui est toujours mortelle pour les cobayes (dose mortelle 100 % ou dose minimale toujours mortelle) est considérablement supérieure à la plus forte dose que ces animaux supportent sans mourir (dose mortelle 0 % ou dose maximale jamais mortelle). Nous avons, en effet, constaté que la dose qui, dans les conditions de l'expérience, peut être tenue pour minimale léthale, c'est-à-dire celle qui n'a tué qu'un des animaux intoxiqués est de 2 milligr. par kilogramme, alors que la dose qui a tué les 3/4 des animaux empoisonnés est de 26 milligr. par kilogramme. Pour élever le pourcentage de mortalité non pas même de 0 % à 100 %, mais de 5 % à 75 % il a donc fallu employer une dose 13 fois plus forte.

Que de rares cobayes se révèlent exceptionnellement sensibles à la strychnine, nous le savons déjà, mais, de ce que le nombre est grand de ceux qui survivent à de très fortes doses, devons-nous conclure à la fréquence chez cet animal d'une résistance particulièrement grande à ce poison ou bien devons-nous inférer que la résorption de la solution toxique est inversement proportionnelle au volume de celle-ci? De longues recherches devront être menées à bonne fin avant qu'on soit en droit d'en décider, mais d'ores et déjà il convient d'admettre que la variabilité de réaction des cobayes à la strychnine est très grande, si grande même que, comme HALE⁽³²⁾ a pu s'en assurer, elle peut se manifester chez un même animal à quelques jours de distance.

RAYMOND-HAMET.

32. W. HALE, *Journ. of Pharmacol.*, 1909, 4, p. 39-47. Cfr. *supra*, p. 309.

NOTES DE PHYTOTHÉRAPIE

Le Myrte (*Myrtus communis* L.) Sa légende, son histoire, ses vertus thérapeutiques.

LE MYRTE.

A L.-G. Toraude.

Le vieux savant distrait s'est armé d'une loupe
Pour contempler la fleur aux pétales nacrés
D'un Myrte et pour compter les minces fils dorés
Qui font de l'androcée une soyeuse houppe,

Lorsque, devant ses yeux lassés, surgit la troupe
Des lascifs Ægipans poursuivant dans les prés
Vénus qui sort du bain et bramant, altérés
Des philtres enivrants dont sa chair est la coupe.

Légère dans sa fuite, elle s'amuserait
Du sauvage brasier qu'allument ses attraits
S'il n'urgait qu'au plus tôt séchât sa chevelure

Et qu'elle en réparât la fauve architecture
A l'abri des rameaux de l'arbuste discret
Que scrute, en rêvassant, le vieux savant distrait.

Il est, en effet, bien difficile de parler du myrte sans qu'aussitôt, comme dans un kaléidoscope, surgisse une éblouissante polychromie de souvenirs mythologiques. Nous venons de voir pourquoi il était aussi cher à VÉNUS que le peuplier à HERCULE, la vigne à BACCHUS, le laurier à PHOEBUS.

*Populus Alcidae gratissima, vilis Iaccho,
Formosae myrtus Veneri, sua laurea Phæbo.*

a dit VIRGILE. D'autres divinités, cependant, l'avaient également en grande estime : PALLAS l'aimait depuis le jour où elle avait métamorphosé en myrte son amie la nymphe MYRSINÉ, dans un de ces moments de mauvaise humeur habituels aux habitants de l'Olympe, après l'avoir tuée, parce que l'infortunée jeune fille avait eu l'audace de la dépasser au cours d'une partie de footing. Dans les *Grenouilles* d'ARISTOPHANE, le chœur invite BACCHUS à venir danser en agitant sur son front une verte couronne chargée de fruits de myrte et nous savons par ATHÉNÉE que, si ce dieu appréciait le myrte, c'était à cause de la propriété qu'il possède de refréner les exhalaisons du vin. Il était, au contraire, banni du temple de la Bonne Déesse (CYBÈLE) par les chastes matrones romaines qui le considéraient comme un emblème des jouissances

matérielles et se souvenaient, raconte PLUTARQUE, que la femme d'un aruspice, ayant bu trop de vin, avait reçu de son époux une correction au moyen de verges de myrte. Rappelons enfin que, dans l'enfer de VIRGILE, les victimes de l'Amour étaient cachées par des forêts de myrtes, qu'après la mort d'HIPPOLYTE ce fut à un myrte que se pendit PHÈDRE et que HARMODIOS et ARISTOGITON se servaient, aux fêtes des Panathénées, de ses rameaux pour entrelacer leurs épées tyrannicides.

Le *Hôdas* des Hébreux, dans lequel toutes les versions de la Bible s'accordent à reconnaître le myrte, le *μυρτή* des Septantes, le *myrtus*, le *myrtetum* de la vulgate, figure en plusieurs passages de l'Ancien Testament. Il était, à la fête des Tabernacles, employé pour construire des tentes ; avec le cèdre, le cyprès, l'olivier, il est mentionné par ISAÏE parmi les arbres qu'on verra, à l'âge messianique, croître dans le désert où il remplacera les orties, et *pro urtica crescet myrtus*.

Si nous quittons le domaine de la légende et du symbolisme pour celui de la pharmacologie, nous y rencontrons si fréquemment le myrte qu'il nous faut faire un triage parmi les auteurs qui vantèrent ses vertus. HIPPOCRATE employait ses baies contre les flux de ventre, les métrorragies, les prolapsus utérins, les ulcères des organes génitaux, ses feuilles pour calmer les douleurs utérines, modérer les flux menstruels, remédier, dans les angines, à la sialorrhée. DIOSCORIDE utilisait ses propriétés astringentes contre les crachements de sang, les érosions de la vessie, pour diminuer les sueurs exagérées des aisselles, guérir les panaris, fortifier les ligaments des jointures. Les médecins arabes s'en servaient couramment contre la dysenterie et contre la toux (IBN-MASSOUH), pour tonifier les gencives (ISHAK IBN SOLEIMAN), contre les palpitations et la faiblesse du cœur, pour contenir l'exophtalmie. (AVICENNE). RAZÈS déclare que si un homme affecté de tumeurs à l'aîne, introduit son auriculaire dans un anneau fait de sa tige, il est aussitôt soulagé : c'était la base du sirop prescrit par MÉSUÉ pour faire cesser les hémorragies du poumon, des reins, de l'utérus et guérir le diabète et d'une huile propre à fortifier le cœur, le cerveau, les nerfs et l'estomac.

Très en honneur au Moyen-Age, le myrte est recommandé par TROTULA (1), bouilli dans du vin, pour dissiper la fétidité de l'haleine, par Sainte HILDEGARDE, sous forme de décoction, en application sur les écoulements : lorsqu'elles sont rompues on les saupoudrera, pour les dessécher, de ses feuilles pulvérisées (2). PLATEARIUS en prescrit le fruit et le suc contre « le décolornement (écoulement) de nature de femme et d'esbolissement (ébullition) d'umors » (3).

1. TROTULA. *De passionibus mulierum curandis*. Cap. LII.

2. HILDEGARDE. *De Arboribus*. Cap. XLII.

3. PLATEARIUS. *Le Livre des simples médecines*. Edition publiée par le Dr PAUL DORVEAUX.

C'est, d'après THIBAUT LESPLEIGNEY, un puissant stomachique :

De vomir la viande garde
Et sur l'estomach la retarde.

Il n'est pas moins utile comme topique :

Avec l'eau qui vient de la pluie
Consolide la chair meurtrie,
Les plaies reclost, venin repelle,
Poil restraint de teste qui pelle (4).

Les partisans de la doctrine des signatures, comme J.-B. PORTA, emploient ses graines qui ont la dureté de l'os contre les affections osseuses, ses fleurs hérissées de poils pour faire noircir les cheveux, son suc d'une teinte vineuse contre l'ivrognerie (5). J. SYLVIVS décrit la façon de préparer avec ses fruits l'*Huyle myrtin*, excellente contre la pelade (6) et GEOFFROY nous enseigne qu'ils entraient dans la composition de l'*Eau d'Ange* « fort recherchée des dames et des parfumeurs pour sa bonne odeur (7) ».

Cette odeur qui rappelle celles du romarin et de l'eucalyptus est due à une essence de couleur vert émeraude qu'on obtient, dans la proportion de 0,56 %, de la distillation des feuilles vertes et des rameaux. BRAÜTIGAM et NOWACK ont reconnu qu'une fraction de cette essence bouillant de 158° à 160° est formée d'un terpène dextrogyre présentant les caractères du pinène (myrtène de GLADSTONE), d'un hydrocarbure se rapprochant du camphène et, vraisemblablement, d'un troisième hydrocarbure pouvant provoquer la formation de bornéol. La fraction bouillant à 176° contient du cinéol, celle qu'on extrait à 180° est formée de dipentène ; les éléments à point d'ébullition supérieur fournissent un alcool, le *myrténol*, liquide huileux, épais, incolore, à odeur de myrte (8).

D'après BARTOLOTTI, le nom de *Myrtol* sous lequel, dans le commerce, on désigne l'essence de myrte est impropre, ce nom ne convenant pas aux essences hydrocarbonées qui, comme celle du myrte, ne contiennent pas de corps oxygéné (9). En plus de cette essence, toutes les parties du myrte, feuilles, fleurs et fruits, renferment des proportions de tanin assez fortes pour qu'on puisse, dans l'industrie, les employer au tannage des cuirs. C'est à la présence de ces deux principes que la plante doit les effets que nous avons vu nos devan-

4. THIBAUT LESPLEIGNEY. *Promptuaire des médecines simples en rithme joieuse*, 1542.

5. J. B. PORTA. *Phytognomonica*, 1583.

6. *La Pharmacopée de M^e JACQUES SYLVIVS*, 1611.

7. GEOFFROY. *Traité de la matière médicale*, 1757.

8. BRAÜTIGAM et NOWACK. *Myrtol*. *Pharmac. Zeitung*, 12 An., 1890.

9. BARTOLOTTI. L'essence de myrte. *Répert. de Pharm.*, oct. 1891.

ciers lui attribuer et dont plusieurs ont été confirmés par les auteurs modernes. C'est ainsi que DELIOUX DE SAVIGNAC a signalé son utilité dans le traitement de la leucorrhée d'origine vaginale ou utérine. Il employait en injection soit l'infusion à 30 %, soit la teinture à la dose de 2 à 3 cuillerées à soupe par litre d'eau ; contre les granulations et les ulcérations du col utérin, il utilisait des applications de la poudre. Ce traitement lui rendit également des services pour panser des plaies, des brûlures, des ulcères et des dermatoses humides. Il cite le cas d'un phlegmon profond, plusieurs fois incisé, qui guérit rapidement sous l'influence d'injections d'infusion et d'application de poudre de myrte. Son usage interne lui procura de bons résultats dans les affections des voies urinaires, dans la blennorragie, contre les sueurs des phthisiques, la dysenterie, les métrorragies : il vit, grâce à l'emploi de la teinture chez des hémorroïdaires, les bourrelets se dégonfler, le flux sanguin se tarir, les douleurs s'émousser ⁽¹⁰⁾.

A la suite des observations de DELIOUX DE SAVIGNAC, LINARIX publia une étude sur l'emploi du myrtol dans les maladies des voies respiratoires et génito-urinaires. Il lui reconnut des effets diurétiques et une action antiputride dont pouvaient bénéficier les affections chroniques des bronches et des voies urinaires, le médicament s'éliminant surtout par les bronches mais passant aussi dans l'urine à laquelle il communique une odeur prononcée de violette. Prescrit à la dose de 6 capsules de 0 gr., 15, il modifiait promptement les produits de sécrétion et se montrait, en outre, doué de propriétés hémostatiques et analgésiques constantes ⁽¹¹⁾.

Plus tard, ARTAULT DE VEVEY adopta, pour l'administration du myrtol, la voie hypodermique : il prescrivait une solution huileuse à 10 % dont il faisait une injection de 2 à 10 cm³ par jour. Les malades qui bénéficièrent le plus de cette médication étaient atteints de catarrhes simples avec emphysème et sécrétions muco-purulentes, de dilatation des bronches, de gangrène pulmonaire, de tuberculose avec bronchorrhée abondante : dans tous les cas, le myrtol parut agir avec plus d'intensité que l'eucalyptol et posséder le même pouvoir antiseptique contre les germes pyogènes. Au cours de ses essais cliniques, ARTAULT DE VEVEY constata qu'il s'éliminait plus par la surface pulmonaire que par le rein et plus encore par la peau comme en témoignait l'odeur de myrte que prenait le linge des malades au contact des sueurs. A part des réactions affectant, chez les tuberculeux et les fébricitants, l'allure d'accès de fièvre inter-

10. DELIOUX DE SAVIGNAC. Le myrte et ses propriétés thérapeutiques. *Soc. Thérap.*, 22 juillet 1874.

11. E. C. LINARIX. *De l'emploi du myrtol ou essence de myrte principalement dans les maladies des voies respiratoires et génito-urinaires* Paris, 1878.

mittente, la médication était bien supportée sans provoquer d'autres incidents qu'un peu d'excitation nerveuse et de céphalée ⁽¹²⁾. Toutefois, BARKER et ROWNTREE ont signalé, à la suite de l'emploi du myrtol *per os*, des accidents consistant en éruptions érythémateuses ou urticariennes ou en troubles nerveux, accidents qu'ils purent reproduire chez des animaux par des injections sous-cutanées ou intra-péritonéales ⁽¹³⁾. Mais ces intoxications, semblables à celles qu'on a observées avec l'eucalyptol, sont trop peu graves et trop exceptionnelles pour qu'on renonce à employer un médicament qui peut rendre de si grands services dans le traitement des affections chroniques de l'appareil respiratoire. Seulement, aux injections huileuses profondes dont le maniement n'est pas à la portée de tous et aux capsules qui sont parfois mal supportées par l'estomac, on préférera des suppositoires renfermant de 0 gr., 25 à 0 gr., 50 de myrtol : on sait, en effet, comme l'enseigne si judicieusement un des maîtres de la phthisiologie, André JACQUELIN, quels avantages présente la voie rectale pour l'administration des substances destinées à agir sur les organes de la respiration : « Elle permet une absorption rapide du médicament qui, par les veines hémorroïdales inférieures tributaires de la veine cave inférieure, évite la barrière hépatique et atteint directement le réseau capillaire pulmonaire, comme s'il avait été injecté dans une veine ⁽¹⁴⁾ ».

Il faut, enfin, mentionner le rôle que peut jouer le myrtol dans la pratique oto-rhino-laryngologique, sous forme d'inhalations ou de pommades intra-nasales. Dépourvu de toute action irritante, il décongestionne les muqueuses, en émousse la sensibilité et exerce sur leurs sécrétions des effets antiseptiques analogues à ceux des essences d'eucalyptus et de pin ⁽¹⁵⁾. Aux malades atteints de coryza, d'otite catarrhale, de sinusite, de laryngite, de trachéite, on conseillera, par exemple, d'aspirer pendant cinq minutes, plusieurs fois par jour, les vapeurs d'un bol d'eau bouillante additionnée d'une cuillerée à café de la mixture suivante :

Myrtol	1 gr.
Teinture d'aunée	30 gr.
Alcoolature de diplotaxe . . .	20 gr.

On utilisera avec non moins de profit les préparations galéniques de myrte, l'infusion à 15 %, l'extrait aqueux (0,20 à 0,60), la teinture (2 à 4 gr.), très utile dans les cas justiciables de la médication tannique.

12. S. ARTAULT DE VEVEY. Le myrtol en injections hypodermiques. *Rev. thérap. méd. chir.*, 1896.

13. L. F. BARKER et G. ROWNTREE. Myrtol poisoning. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1918.

14. ANDRÉ JACQUELIN. *Les tuberculoses atypiques*. Masson et C^{ie}, éditeurs, 1939.

15. C. GATTI et R. CAYOLA. Action thérapeutique des huiles essentielles dans les maladies de l'appareil respiratoire. *Riv. Ital. Ess. Prof.*, 1922.

Mon regretté maître Louis RÉNON qui les prescrivait souvent aux tuberculeux leur reconnaissait l'avantage de modérer l'hypercrinie bronchique, de combattre les hémoptysies, de réduire les sueurs profuses, de faire cesser la diarrhée et d'améliorer l'état général. Elles exercent sur les hémorroïdes une action favorable à la fois décongestionnante et sédative. J'ai vu fréquemment des hémorroïdaires éprouver un soulagement manifeste en employant, une ou deux fois par jour, un suppositoire ainsi composé :

Extrait aqueux de myrte 0 gr. 30
 Extrait aqueux de jusquiame. . 2 centigr.
 Beurre de cacao 5 gr.

Une fois les bourrelets variqueux réduits par ce topique, on se trouvera bien de faire prendre aux malades, pendant une dizaine de jours, avant chacun des repas, de XL à L gouttes de teinture de myrte ou une cuillerée à soupe d'un sirop préparé suivant une recette que j'ai trouvée dans un manuscrit anonyme du XVIII^e siècle et qui pourra intéresser les amateurs de pharmacologie rétrospective :

Fruits de myrte desséchés et concassés. . . . 3 onces
 Eau bouillante 1 litre

Laisser digérer pendant douze heures : passer avec expression et faire dissoudre dans cette colature :

Sucre blanc. Une livre et demie

Les baies qui entrent dans la composition de ce sirop étaient employées par les Romains en guise de poivre : PLINE parle élogieusement d'un mets, le *myrtetum*, auquel ils communiquaient un « arôme généreux » et d'une sauce qui servait à relever la saveur de la chair de sanglier. Un de mes amis aussi érudit que gourmet, ayant eu la curiosité de vérifier les assertions de l'illustre naturaliste, fit assaisonner de baies de myrte desséchées un plat de lentilles et m'invita à y goûter : le relent de cette préparation, dans laquelle on aurait pu croire qu'un cuisinier facétieux ou distrait avait laissé tomber un bâton de cire à cacheter, nous parut assez fâcheux pour nous enlever toute velléité de tenter une nouvelle expérience : mais l'on peut pardonner au myrte d'être un piètre accessoire culinaire en faveur des légendes qu'il inspira et des précieuses ressources qu'il offre aux phytothérapeutes.

Henri LECLERC,

Ancien Président de la Société de Thérapeutique,
 Rédacteur en chef de la *Revue de Phytothérapie*.

VARIÉTÉS

« Une parenté systématique entre des organismes végétaux garantit-elle une constitution chimique analogue ? Des propriétés chimiques pharmacologiques ou industrielles analogues garantissent-elles une parenté systématique des organismes producteurs ? (1) »

Le long titre de cet important ouvrage du savant botaniste et pharmacologiste qu'est notre collaborateur et ami E. DE WILDEMAN dispense de tout commentaire concernant le but poursuivi par l'auteur. En même temps, il éveille dans l'esprit du lecteur la complexité du problème posé qui rend tout travail analytique à peu près impossible.

D'abord, il reprend les arguments qu'avec Aug. CHEVALIER et lui, nous répétons en toute occasion en faveur d'une coordination des études chimiques, pharmacologiques et industrielles, concernant la flore tropicale usuelle.

Combien en effet existe-t-il maintenant de recherches qui ont abouti à consacrer les usages locaux ?

« Beaucoup d'Etats, écrit DE WILDEMAN, se sont préoccupés de faire réunir des documents sur les plantes indigènes de ces groupes ; on doit les féliciter de ces mesures, mais on doit aussi regretter que ces recherches, laissées à des initiatives éparpillées, aient été faites sans avoir au préalable essayé d'établir un plan de travail mûrement étudié, et, comme nous le voudrions et l'avons, avec les confrères et amis les professeurs Aug. CHEVALIER et Em. PERROT, fait remarquer, basé sur des décisions prises en commun dans des réunions internationales de compétences. »

Citant des exemples à l'appui de sa thèse, il ajoute :

« Malgré de telles preuves, dans divers milieux on continue une campagne contre la phytothérapie, accordant une pleine et entière confiance aux médicaments chimiques souvent synthétiques. On oublie, en jetant le discrédit sur les drogues d'origine végétale, que c'est du végétal que l'on a tiré jusqu'à ce jour la plupart des médicaments vraiment actifs et que c'est grâce aux études, de plus en plus fouillées, entreprises sur des corps extraits des végétaux, que par une analyse détaillée on est arrivé à une synthèse, dont les produits, dans ces dernières années, ont pu faire une concurrence parfois justifiée, nous l'acceptons volontiers, aux produits naturels. »

Une parenté botanique ne peut nullement garantir une analogie

1. E. DE WILDEMAN. 1 vol., in-8° raisin, 146 p. Bruxelles, Palais des Académies, 1941.

dans les effets pharmacologiques et ce fait se dégage notamment, une fois de plus, dans les études sur les Rubiacées, qui sont poursuivies depuis déjà bien des années dans mon laboratoire.

Les conditions de culture, de milieu, peuvent modifier dans de notables proportions la constitution chimique de certains végétaux, qualitativement et quantitativement, sans qu'il soit possible dans la plupart des cas de définir le facteur agissant ; dans la plante saine et la plante parasitée, le professeur WATTIEZ n'a-t-il pas montré par exemple que chez les bulbes des *Crinum* congolais, l'action de la culture modifiait la teneur en alcaloïde, provoquait l'apparition de saponine, etc. ; d'un autre côté, les analyses de R. SALGUES, en 1935, sur les feuilles du palmier (*Chamaerops humilis*) et sur le *Medicago Lupulina* parasités par un champignon, il y avait augmentation notable du pourcentage en protides, en potasse, en phosphore avec diminution du poids, des cendres, etc.

L'auteur passe ensuite à l'étude des plantes à latex, parmi lesquelles des espèces appartenant à des familles végétales ou des genres différents donnent par coagulation un caoutchouc de qualité dont les caractères chimiques sont très voisins ; il discute les opinions émises par de nombreux auteurs... en prenant de même des exemples chez les espèces végétales à glucosides, à alcaloïdes, etc., toute son argumentation porte sur les faits qui lui permettent de montrer que la conclusion de RAYMOND-HAMET dans son étude du *Rauwolfia vomitoria* est trop absolue. Cet auteur, en effet, recherchant si la parenté botanique des drogues n'entraînerait pas l'analogie de leurs effets pharmacologiques, question que nous avons posée nous-même, termine en écrivant : « En répondant affirmativement à la question, l'expérience a prouvé que la thérapeutique rationnelle peut espérer plus encore de la leçon presque toujours infaillible de la botanique systématique que des révélations trop souvent fallacieuses des guérisseurs indigènes. »

C'est peut-être en effet aller un peu loin et ceux que préoccupe l'étude chimique des végétaux liront avec fruit, le long, minutieux et très intéressant travail de DE WILDEMAN, qui comprend une très importante documentation et qu'il est impossible d'analyser en détail.

L'auteur a consacré 45 pages à une énumération d'alcaloïdes et glucosides présents dans des espèces de familles végétales différentes, qui est particulièrement à consulter. Et il conclut :

« Une même substance chimique ou des substances fort voisines peuvent exister chez des espèces de genres différents dans une même famille ou dans des représentants de familles végétales différentes, soit seules, soit accompagnées de substances du même groupe ou de groupes chimiques dissemblables. Une substance ou des substances analogues appartenant au même groupe, n'existent pas forcément

dans toutes les espèces, même voisines, d'un genre déterminé.

« Une espèce peut changer de constitution, voir disparaître un ou plusieurs de ses constituants chimiques, que ceux-ci soient ou non utiles directement à la vie de la plante, qu'ils soient de valeur, industriellement parlant, ou bien actifs au point de vue médical, toxiques pour l'homme et les animaux et paraissent caractériser le Règne végétal.

« Cette disparition peut se faire sous l'action de facteurs variés internes ou externes, sans que pour cela les caractères morphologiques externes et même internes soient sensiblement modifiés. Peut-être un jour sera-t-il possible d'établir des concordances entre caractères chimiques et caractères morphologiques, dits « spécifiques ». Pour arriver à ces résultats, il nous faudra accomplir de grands progrès dans la connaissance de la constitution chimique des végétaux et que nous ayons pu établir, au moins dans une certaine mesure, la stabilité de ces caractères. »

Tel est, brièvement exposé, le contenu de cette notice qui doit se trouver sur toutes les tables des laboratoires s'occupant de phytochimie.

Il m'est agréable, de féliciter DE WILDEMAN, de continuer sa longue et fructueuse carrière par des exposés synthétiques des connaissances acquises, auxquels je m'associe pleinement, et en connaissance de cause.

Prof. EM. PERROT.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

GUILLIERMOND (A.) et MANGENOT (G.) **Précis de Biologie végétale**. 2^e édit., 1 vol., 1.410 pages, 634 figures, 2 planches en couleur. Prix : broché, 130 fr.; relié, 158 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1944. — Le succès éclatant remporté par la première édition (1937) de leur *Précis de Biologie végétale* a incité MM. A. GUILLIERMOND et G. MANGENOT à conserver le plan général de leur ouvrage. Rarement livre justifie autant par son contenu le titre qu'il porte. Il s'agit bien uniquement d'un précis qui englobe toute la biologie végétale. En effet, les quelques lacunes de la première édition ont été comblées et un grand nombre de chapitres ont été remaniés et modernisés : tels ceux relatifs aux protides, aux lipides, aux ferments, aux substances de croissance, à la fleur, à la paléobotanique, aux bactéries et aux champignons supérieurs.

En dépit de ces nombreuses additions ou modifications, le volume n'a guère augmenté que d'une trentaine de pages. Les auteurs ont donc réussi à le compléter sans l'alourdir.

La matière traitée est conforme au programme du certificat P. C. B. mais elle dépasse et de beaucoup ce qu'il est humainement possible d'enseigner dans les quelques mois réservés à l'étude de la biologie végétale.

Cet ouvrage permet cependant à toutes les catégories d'étudiants jeunes ou attardés, excellents, moyens ou médiocres comme au « public scientifique » de s'instruire facilement, chacun y trouve ce qu'il peut désirer.

Rappelons les grandes divisions de l'ouvrage qui comprend une introduction et quatre parties : *Introduction*, caractères généraux des êtres vivants. — 1^{re} partie : organisation des végétaux ; I, les méthodes d'étude de la cellule ; II, caractères généraux de la cellule ; III, divers constituants figurés de la cellule ; IV, la multiplication des cellules ; V, la différenciation cellulaire et les tissus. — 2^e partie : le fonctionnement des végétaux ; I, notions de physiologie cellulaire ; II, conditions nécessaires au fonctionnement des végétaux ; III, le métabolisme ; IV, le parasitisme et la symbiose ; V, la croissance et les mouvements des végétaux. — 3^e partie : la reproduction et l'évolution ; I, la multiplication asexuelle ; II, la reproduction sexuelle ; III, l'hérédité ; IV, l'évolution. — 4^e partie : les bactéries et les champignons ; I, les méthodes de cultures ; II, les bactéries ; III, les champignons.

Comme on le voit, ce livre excellent s'éloigne par certains points de l'enseignement de la botanique comme il est généralement donné dans les Facultés et Ecoles de Pharmacie, mais il le complète harmonieusement.

En effet, les exigences de notre profession obligent à réserver dans les programmes une large part à l'étude de la morphologie externe et interne, avec de longs développements consacrés à l'anatomie de la cellule, des tissus et des organes, ce qui incite l'étudiant à croire que la botanique est un peu comme la médecine légale, qui opère principalement sur le cadavre !

Une heureuse réaction s'est produite cependant à la Faculté de Paris (peut-être ailleurs également) et nul doute que si la réforme tant souhaitée des études pharmaceutiques était courageusement entreprise, des heures passionnantes seraient réservées à l'enseignement de la biologie végétale.

La lecture du livre de MM. A. GUILLIERMOND et G. MANGENOT en donne un avant-goût.

Il faut une de fois de plus féliciter les éditeurs du *Précis de Biologie végétale*, pour la parfaite présentation iconographique et typographique de cet ouvrage.

M.-M. JANOT.

POMIANE (Edouard DE). **La Technique culinaire actuelle et les aliments de remplacement.** Collection *Les Thérapeutiques nouvelles*. J. B. BAILLIÈRE et fils, édit., prix : 14 francs, Paris, 1941. — Professeur à l'Institut d'Hygiène alimentaire, Edouard DE POMIANE est un spécialiste de la « Gastrotechnie » qu'il a élevée à la hauteur d'une science. Il nous en donne un résumé substantiel que les pharmaciens liront avec autant d'intérêt que les médecins, pour peu qu'ils s'intéressent aux problèmes diététiques. L'application de la gastrotechnie culinaire constitue un chapitre de brûlante actualité. Les observations de l'auteur portent sur les modifications à apporter aux habitudes anciennes tant dans la préparation des aliments que dans la constitution des régimes. Plus d'un conseil est à retenir, directement utilisable par ces temps de restriction ; nous ne citerons parmi les meilleures formules que les coques niçoises, les seiches américaines, les steaks de fromage, les rillettes de tourteau d'arachide, les topinambours « barigoule » et la choucroute de rutabaga. Beaucoup, parmi les lecteurs, voudront essayer ces recettes ; ils feront connaissance avec des plats nouveaux, qui leur permettront une agréable variété dans leurs menus.

R. L.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES*Chimie analytique.*

Sur une cause capitale d'erreur possible dans la recherche des azotites, en hydrologie. DENIGÈS (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 241, p. 756. — Les diverses sources de combustion vive produisent, en brûlant à l'air, des quantités importantes d'ion azoteux, dont une proportion appréciable est absorbée par les eaux qu'on évapore, en capsule ouverte. Il est donc indispensable, quand on recherche des doses très faibles d'ion azoteux, d'opérer par distillation, de préférence sous pression réduite. P. C.

Procédé de dosage de la vitamine B₁ dans les préparations médicamenteuses. BESSON (Lucien). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 281-286. — La vitamine B₁, traitée à l'ébullition, en milieu fortement chlorhydrique, par l'acide silicotungstique, donne un précipité blanc, dense, très peu soluble dans l'eau bouillante, l'acide chlorhydrique dilué ou l'acétone. Ce précipité, convenablement lavé et séché, peut être pesé; après calcination, la pesée de l'anhydride silicotungstique permet de vérifier le dosage ainsi que la pureté du produit; la deuxième pesée doit donner un résultat très voisin de celui de la première. R. Cr.

Nouvelles réactions d'identification de la sulfamide. RODILON (G.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 479-482. — Réaction à l'hypobromite: on obtient, à froid, une coloration orangée intense et stable. Constatations faites en chauffant progressivement, à sec, quelques centigrammes de sulfamide. R. Cr.

Examen critique des techniques de dosage des acides aminés adoptées à la nouvelle Pharmacopée. AUROUSSEAU (L.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 329-341. — Les dosages des acides aminés dans la peptone officinale et dans le digestat pancréatique de la fibrine lors de l'essai protéolytique de la pancréatine, tels que les pratique le Codex, sont affectés d'une importante cause d'erreur par défaut, tenant à l'emploi d'une quantité insuffisante de formol, à la neutralisation préalable des liqueurs en présence de phénolphthaléine et à la cessation de l'addition de soude titrée dès l'apparition d'une légère teinte rose. L'auteur propose l'emploi d'un volume de solution de formol du Codex égal à celui de la liqueur à titrer, la neutralisation préalable en présence de bleu de bromothymol, l'utilisation de soude N/5 et la continuation de l'addition de celle-ci jusqu'au virage de la phénolphthaléine au rouge très net. R. Cr.

Chimie biologique.

L'oxydation du soufre en chimie organique. Application à son dosage dans les protéines et leurs dérivés. LEFÈVRE (C.) et DESGREZ (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 341-345.

Sur le dosage de la méthionine. LEFÈVRE (C.) et DESGREZ (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 345-349.

Catabolisme du soufre méthionique. LEFÈVRE (C.) et DESGREZ (P.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 349-351. R. Cr.

Remarques sur la fixation des composés arsenicaux sur les protéines. DREVON (B.) et FOURNEAU (E.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 1, p. 473-479. — La dénaturation de certaines protéines (protéines du sérum) par l'acide trichloracétique amène celles-ci à un état de division leur conférant la propriété d'adsorber certaines molécules arsenicales. Parmi les arsenicaux organiques, seuls les composés de l'arsenic trivalent sont adsorbés.
R. Ca.

Quelques notions récentes sur la constitution et le rôle physiologique des oxydases. COURTOIS (Jean). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., 1, p. 255-266 et 306-313. — Importante revue, consacrée aux découvertes récentes concernant la nature et le rôle des diastases oxydantes chez les végétaux et chez les animaux.
R. Ca.

Activité vitaminique E de l' α -tocoquinone. The vitamin E activity of α -tocoquinone. EMERSON (O. H.), EMERSON (G. A.) et EVANS (H. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 131, n° 2, p. 409. — Des essais sur les rats ont montré que l' α -tocoquinone possède l'activité vitaminique E.
R. L.

Métabolisme de la choline. I. L'apparition et la prévention de la dégénération hémorragique chez les jeunes rats à un régime pauvre en choline. Choline metabolism. I. The occurrence and prevention of hemorrhagic degeneration in young rats on a low choline diet. GRIFFITH (W. H.) et WADE (N. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 131, n° 2, p. 567. — Les jeunes rats ont besoin d'une plus grande quantité de choline que les adultes. La croissance n'est pas entravée quand la carence est limitée au simple fait de ne pas empêcher la production de foies gras; si elle est plus poussée, l'intégrité des reins, du thymus et de la rate n'est plus assurée.
R. L.

Le facteur curatif (vitamine H) de l'intoxication due aux blancs d'œufs, avec des références particulières sur sa présence dans différents aliments et dans la levure. The curative factor (vitamin H) for egg white injury, with particular reference to its presence in different foodstuffs and in yeast. GRÖRGY (P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 131, n° 2, p. 733. — Le facteur curatif de l'intoxication due aux blancs d'œufs ou vitamine H semble faire partie d'un complexe qui est insoluble dans l'eau et dans les lipides et duquel il est libéré au cours de l'autolyse de la levure obtenue en présence de toluène. La levure semble posséder le ferment nécessaire à la libération de la vitamine H.
R. L.

Essais pour isoler le facteur (vitamine H) curatif de l'intoxication due aux blancs d'œufs. Attempts to isolate the factor (vitamin H) curative of egg white injury. GYÖRGY (P.), KUHN (R.) et LEDERER (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, 131, n° 2, p. 745. — La vitamine H a pu être extraite d'une poudre de foie sèche, par digestion avec la papaïne et autoclavage sous haute pression. La dose nécessaire chaque jour à un rat se trouve contenue dans 0 milligr., 5 du résidu sec obtenu, correspondant à 75 ou 100 milligr. de la poudre de foie d'origine.
R. L.

Propriétés physicochimiques du facteur (vitamine H) curatif de l'intoxication due aux blancs d'œufs. Physicochemical properties of the factor (vitamin H) curative of egg white injury. BIRCH (T. W.) et

GyÖRGY (P.). *Journ. of biol. Chem.*, 1939, **131**, n° 2, p. 761. — La vitamine H serait un ampholyte dont le point isoélectrique serait compris entre les pH 3 et 3,5. R. L.

Hygiène. — Thérapeutique.

Le rachitisme expérimental en présence d'un excès de vitamine A. JAVILLIER (M.) et EMERIQUE-BLUM (M^{me} L.). *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 289. — Chez le rat, l'excès de vitamine A précipite les phénomènes d'avitaminose D. P. C.

Action des injections intraveineuses de gluconate de calcium sur la réserve alcaline et la calcémie. LECOQ (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 314. — Le gluconate de calcium, administré par voie intraveineuse, n'est utilisé que lentement par l'organisme, mais son action est durable; elle amène une élévation sensible de la calcémie et surtout de la réserve alcaline. Ces modifications sanguines paraissent expliquer les propriétés antihémorragique, anticlasique et antitoxique du gluconate de calcium. P. C.

Le rôle de l'alcalose dans la production du rachitisme expérimental. LECOQ (R.). *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 930. — Le rachitisme expérimental peut être envisagé comme une manifestation d'alcalose. Il est facile de combattre les effets de l'alcalose au moyen d'un acide tel que l'acide lactique, sans que les conditions expérimentales de luminosité, de carence en vitamine D et de déséquilibre phosphocalcique soient en rien modifiées. P. C.

Inhibition du pouvoir toxique de la tuberculine brute sur le cobaye tuberculeux après contact prolongé sous vide avec de l'extrait surrénal total. FERNBACH (E.) et RULLIER (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1941, **212**, p. 960.

Le traitement de l'eau par le chlore et le test de chlore. DUDÉVANT (M^{lle}) et LASAUSSE (Ed.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., **1**, p. 397-400. — Emploi de la chloramine à la concentration la plus faible qui permette de ramener à 10 par litre le nombre de colibacilles contenus dans 1 litre d'eau à traiter. En saison chaude (température de l'eau : 16 à 23°) l'activité de la chloramine sur le colibacille augmente. R. Cr.

Traitement du charbon par les sulfamides. RAVINA (A.). *Presse médicale*, 1940, **48**, n° 37, p. 424. — L'avantage de la sulfamidothérapie est que l'amélioration est rapide, manifeste, sans chocs sériques, peu coûteuse, applicable en pleine campagne. L'association comprimés et pommade limite à dix jours le traitement. R. R.

Indications et technique de l'oxygénothérapie dans les affections cardio-vasculaires. LAUBRY (Ch.), JOLY (Fr.), GUILLAUMIN (Ch.-O.). *Presse médicale*, 1940, **48**, n° 44, p. 471. — Les auteurs utilisent la tente à oxygène avec ventilateur électrique, concentration de l'oxygène dans l'air de la salle variant de 45 à 70 %. Les résultats sont variables selon la nature des cardiopathies : lésions artérielles et valvulaires, rétrécissements mitraux, cyanoses. L'alcalinité pH du sang s'élève dans le sang artériel comme dans le sang veineux : 7,33 à 7,40, 7,32 à 7,36. Le gaz carbonique du plasma perd la

forme libre, et se combine aux bases. L'air alvéolaire s'enrichit en oxygène, aux dépens du pourcentage initial du CO_2 . Le traitement doit être rapide et poursuivi longtemps; il faut éviter les interruptions et les faibles concentrations initiales. Les masques sont à rejeter dans le cas des sujets dyspnéiques et angoissés. R. R.

Dispositifs pour la pratique de l'oxygénothérapie. BINET (Léon) et BOCHET (Madeleine). *Presse médicale*, 18 mai 1940, 48, n° 44, p. 492. — Les auteurs emploient un masque non hermétique, en rhodoïd transparent, aéré à la partie supérieure, avec visière et gaine souple au niveau de la nuque et du front. Les auteurs étudient la composition de l'air suroxygéné inhalé; dans le cas d'un débit classique de 8 litres par minute, le gaz O_2 passe à 60 %, et le CO_2 entre 1 et 2 %. Si l'espace ouvert du masque est réduit, le pourcentage d'oxygène monte vite à 70. Pendant ce temps, l'air alvéolaire acquiert une composition de 50 % en oxygène et 5 % en CO_2 ; le même air alvéolaire, pendant une respiration normale, donne 15 % en oxygène et 5 % en gaz carbonique. Il est facile de réaliser des appareils à traitement collectif avec canalisation semi-fixe et dix tubulures secondaires terminées par des masques à deux ou trois soupapes, des cagoules ou des inhalateurs en matière plastique. Le camion d'oxygénothérapie comprend 10 tubes à oxygène de 7.000 litres chacun et 24 masques. R. R.

Répercussivité. Irritabilité. Individualité THOMAS (André). *Presse médicale*, 1941, 49, n° 7, p. 67. — A la suite d'une affection locale, les réflexes sympathiques cutanés du tégument, chez l'homme, s'exagèrent, sur le même côté que la lésion ou cicatrice. Ce phénomène, appelé répercussivité, s'étend sur une région ou un membre, ou bien reste aux confins de la lésion. Ces réflexes, quelquefois permanents, n'ont aucun rapport, par leur fréquence ou leur gravité, avec la lésion causale. Cette répercussivité se présente dans trois conditions : 1° irritabilité anormale d'une région; 2° réponse excessive et élective d'un organe vis-à-vis d'une excitation lointaine, à cause d'une irritabilité des conducteurs; 3° irritabilité anormale au point d'excitation. R. R.

La mesure de la glycémie à jeun et le traitement du diabète sucré. BOULIN (R.). *Presse médicale*, 1941, 49, n° 25, p. 306. — Le taux de la glycémie à jeun au début de la matinée ne renseigne pas sur son évolution dans les vingt-quatre heures. Les taux ne sont voisins que chez le sujet sain et le petit diabétique traité par le régime. Chez les diabétiques à plus de 1 gr., 80 à jeun, se présente surtout vers 14 à 18 heures une période d'hypoglycémie (0 gr., 70 et même 0,60), ce qui semble contre-indiquer le traitement par l'insuline ou l'insuline-protamine-zinc. RATHERY avait déjà signalé l'intérêt des dosages du glucose sanguin répétés toutes les heures. R. R.

Un nouveau test de l'hyperthyroïdie. L'épreuve de la galactosémie provoquée. RIVOIRE (R.). *Presse médicale*, 1941, 49, n° 46, p. 575. — Dans l'hyperthyroïdie, la capacité des tissus à utiliser le sucre n'est pas diminuée, elle est au contraire augmentée, ainsi qu'en témoigne la différence de teneur en sucre des sangs artériels et veineux. Il s'agit d'une accélération de l'absorption intestinale des glucides, en particulier du galactose. Comme ce sucre est indépendant de l'influence des hormones, de l'insuline, un taux élevé de galactose sanguin 1 heure après ingestion de ce sucre est une forte présomption d'hyperthyroïdie. Le pic de la galactosémie provoquée est normalement de 0 gr., 15 par litre. Dans l'hyperthyroïdie, le test du

galactose donne une flèche de 0 gr., 50 à 1 gramme par litre dans l'heure qui suit l'ingestion de 0 gr., 66 de ce glucide par kilogramme de poids corporel. La correspondance avec le métabolisme basal n'est pas étroite. Le test est normal chez les diabétiques. Chez les insuffisants hépatiques, le test est dans la zone douteuse : entre 25 et 40 centigrammes. Le dosage du galactose est effectué par la méthode de FOLIX et WU à la solution cupro-alkaline; le galactose n'est pas fermentescible, le glucose est éliminé par action préalable pendant dix minutes d'une suspension de levure de bière. R. R.

L'examen des selles pour le diagnostic différentiel et le traitement des entérites chroniques. LETULLE (Raymond), *Presse médicale*, 1944, 49, n° 44, p. 551. — Lorsque la recherche des parasites est négative, il est nécessaire de rechercher si le syndrome entérique chronique relève de l'insuffisance fonctionnelle d'une ou plusieurs glandes digestives, d'anomalies de la flore microbienne ou de troubles de la motricité.

La présence dans les selles de tissu conjonctif, de paquets de fibres musculaires, de cristaux d'oxalate, est un signe d'insuffisance chlorhydrique gastrique. La présence de substance pectique (tissu conjonctif des végétaux) est un signe d'insuffisance alcaline duodénale. Les microbes de provenance alimentaire et buccale sont normalement détruits dans l'estomac, une défécience gastrique favorise les colites. Tout est digéré à l'arrivée dans le cæcum, sauf la cellulose et une partie de l'amidon, c'est là que la bilirubine se transforme en stercobiline et que les ferments des glucides attaquent la cellulose; une fraction trop abondante de cellulose et d'amidon est donc, dans les selles, signe d'évacuation prématurée. Les bactéries, par leurs ferments, interviennent surtout vers le cæcum; dans le grêle, les microbes sont peu nombreux; à l'émission des selles 95 % des bactéries sont mortes, surtout à cause de la faible teneur en eau. L'examen macroscopique met en évidence mucus, pus, sang, tissu conjonctif, grains de pomme de terre, fibres striées de viande. L'examen microscopique révèle flore iodophile, *Blastocystis*, leucocytes, spirilles. Les produits de l'action microbienne sont observés par le dosage des acides organiques pour les fermentations, le dosage de l'ammoniaque pour les putréfactions. Les principaux syndromes coprologiques sont les insuffisances gastrique, pancréatique, biliaire. Les colites sont révélées par la présence d'*Entamoeba coli*, *Trichomonas*, spirilles, eau d'hypersécrétion. R. R.

Le problème de l'origine de la vie sur le globe à la lumière des découvertes récentes en biologie et en astronomie. BOIVIN (André), *Presse médicale*, 1944, 49, n° 44, p. 563. — La vie serait apparue dans des conditions chimiques (atmosphère riche en gaz carbonique, dépourvue d'oxygène) fort différentes des conditions actuelles. D'autre part, l'univers n'est pas statique, il est expansible et a débuté par un atome peut-être unique, dans un milieu chargé de désintégrations successives.

R. R.

Pharmacodynamie.

Action hyperglycémiant de la théophylline chez le lapin. Contribution à l'étude de son mécanisme. HAZARD (R.) et JÉQUIER (R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1944, 9° s., 1, p. 425-434. — La théophylline provoque chez le lapin une hyperglycémie constante, rapide, non proportionnelle à la dose injectée, fortement diminuée, sinon supprimée par la spartéine, donc vraisemblablement d'origine centrale. R. Ca.

Titration de l'insuline-zinc-protamine. HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et HENRY (R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1944, 9^e s., 4, p. 377-382. — Dans le cas des insuline-zinc-protamines, on peut déterminer facilement à la fois l'activité hypoglycémisante en unités insuliniennes et la qualité spéciale de l'insuline à action prolongée. La similitude d'action sur la glycémie de l'insuline-zinc-protamine et de l'insuline ordinaire quand on les injecte par voie intraveineuse permet d'abord de déterminer le titre de l'une et de l'autre en unités internationales. De plus, l'action de l'insuline-zinc-protamine par voie sous-cutanée se caractérise par une hypoglycémie beaucoup plus prolongée qu'avec l'insuline ordinaire; enfin, l'établissement d'une surface d'action, dans le calcul de laquelle interviennent non seulement l'intensité, mais encore la durée de l'hypoglycémie permet de juger, par comparaison avec l'insuline, de la valeur spéciale de l'insuline-zinc-protamine.

R. Ca.

Étude de l'action pharmacodynamique de l'alpha-phényl-bêta-aminopropane (benzédrine) chez l'animal. DAUTREBANDE (L.), PHILIPPOT (E.) et CHARLIER (R.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 179-201. — A faibles doses (5 à 20 milligr.), la benzédrine détermine, chez le chien, une augmentation de la pression artérielle, contemporaine d'une vasoconstriction périphérique notable et nette et durable. Bradycardie intense que l'on peut retrouver sur le cœur isolé de grenouille, mais qui, chez le chien, *in toto*, est due surtout à une action réflexe du centre cardio-modérateur, avec peut-être une excitation ou une sensibilisation de la périphérie sympathique et aussi probablement une action toxique sur le myocarde. Augmentation nette et persistante de l'amplitude des contractions cardiaques. Augmentation importante de la diurèse justifiée par les conditions circulatoires (hypertension générale, accumulation de sang dans les vaisseaux rénaux distendus) que réalise la benzédrine. Dans la plupart des cas, stimulation modérée de la respiration, principalement d'origine sino-carotidienne réflexe. Sensibilisation du système nerveux autonome ortho-sympathique, la réponse à l'occlusion des carotides et à l'injection d'adrénaline étant nettement plus accentuée après benzédrine. Après doses faibles répétées, la benzédrine jouit de propriétés inverses, elle devient hypotensive, antidiurétique et dépressive du système nerveux vaso-moteur périphérique, notamment au niveau des synapses. A doses fortes d'emblée, la benzédrine est hypertensive, mais elle est nettement hypotensive quand la forte dose est administrée à un animal qui a reçu, au préalable, une dose forte unique, ou plusieurs doses faibles de cette substance. L'administration de fortes doses d'emblée permet de bien mettre en évidence l'action toxique de la benzédrine, à ces doses, sur la fibre myocardique.

P. B.

Action du parasympathol sur la fibrillation du cœur. DONGEN (K. VAN). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 261-263. — Le sympathol élève la résistance contre les excitations électriques, déterminant des extrasystoles, de la tachycardie et de la fibrillation; la fibrillation consécutive disparaît dans tous les cas. Il raccourcit la période réfractaire et le temps de conduction. Il neutralise ou empêche les rythmes hétérotopes causés par l'adrénaline ou BaCl₂.

P. B.

Action de quelques amines en rapport avec l'adrénaline : méthoxy-phénylisopropylamine. GUNN (J. A.), GURD (M. R.) et BACHS (I.). *Journ. Physiol.*, 1938, 95, p. 485-500. — Avec le même noyau phényle,

la chaîne latérale isopropylamine rend un corps plus toxique, plus excitant du système nerveux central et moins complètement sympathomimétique que le corps correspondant avec une chaîne latérale éthylamine. Avec une chaîne éthylamine ou isopropylamine, un composé méthylènedioxy est plus toxique, plus excitant du système nerveux central et plus complètement sympathomimétique qu'un composé diméthoxy. La présence d'un groupement OH en position para rend un composé moins toxique, moins stimulant pour le système nerveux central, mais complètement sympathomimétique qu'un N ou un CN_2O en position para. Beaucoup de corps de ce type gardent la faculté de déterminer les actions sympathomimétiques périphériques caractéristiques de l'adrénaline chez les chats quand ils cessent de produire ces effets sur les rongeurs. Chez les lapins les effets augmentateurs-accelérateurs sur le cœur perfusé manquent ou sont très peu marqués alors qu'ils sont prononcés chez les chats et chez les rongeurs l'action sur le muscle lisse est un effet d'excitation générale, indépendamment des effets de l'excitation sympathique, tandis que chez les chats les divers effets moteurs et inhibiteurs que l'adrénaline détermine sur le muscle lisse des différents organes sont plus fidèlement reproduits. Dans le cas de la diméthoxy-phénylisopropylamine, si l'on introduit un noyau phényle additionnel dans le groupe méthoxy en position 3 ou 4, cette modification rend le corps plus excitant du système nerveux central, mais l'action stimulante du muscle lisse est remplacée par une action dépressive. P. B.

Action des amines sympathomimétiques sur la préparation cardiopulmonaire. CRISMON (J. M.) et TAINTER (M. L.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **64**, p. 190-208. — Toutes les amines sympathomimétiques étudiées ont accéléré le cœur, diminué les volumes systolique et diastolique et augmenté le débit cardiaque. L'activité stimulante cardiaque croît dans l'ordre suivant : benzédrine, éphédrine, néosynéphrine, parédrine, propadrine, tyramine, 3-4 dioxéphédrine, artérenol et cobéfrine. P. B.

Etudes électriques sur la pharmacologie des synapses autonomes. II. Action d'une drogue sympathomimétique (adrénaline) sur les ganglions sympathiques. MARRAZZI (A. S.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 395-404. — Emploi des potentiels post-ganglionnaires comme test précis des modifications d'activité des ganglions sympathiques produites par l'adrénaline et par l'anémie. L'adrénaline aux doses fortes et faibles détermine une dépression de la réponse du ganglion cervical supérieur sympathique à l'excitation itérative de son tronc préganglionnaire par des chocs constants et sous-maximaux. L'interruption complète de la circulation vers le ganglion ne produit pas de modifications de la réponse ganglionnaire dans le temps requis pour le développement et la disparition de l'action de l'adrénaline. L'action de l'adrénaline sur le ganglion est donc directe et essentiellement indépendante d'une vasoconstriction qui peut se produire. P. B.

Efficacité pressive comparée des amines sympathomimétiques dans l'état normal et dans le choc de la décérébration. CRISMON (C. A.) et TAINTER (M. L.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 146-170. — Détermination pour 16 amines sympathomimétiques du maintien de l'efficacité pressive dans la dépression circulatoire du choc de décérébration chez le chat. En général, réponses absolues et en pour cent plus grandes aux doses données des amines après destruction des mécanismes vasomoteurs

centraux. Les composés pyrocatechiniques, à l'exception de l'éthyl-norsuprénine ont une efficacité maximum pour le maintien de l'activité pressive avec un rapport moyen de dose avec l'adrénaline pour des réponses équivalentes de 1,35; le groupe phénolique présente une efficacité maximum avec un rapport moyen de 2,4; le groupe phénylique est le moins actif, avec un rapport moyen de 3,50. Les drogues les plus efficaces au point de vue de la stimulation cardiaque sont également celles qui maintiennent le mieux une efficacité pressive après décérébration. P. B.

Actions musculaires lisses des dérivés de l'adrénaline. VII. Réponses des muscles lisses éternés de l'iris et de l'intestin à l'adrénaline, à l'éphédrine, à l'amphétamine (benzédrine et cocaïne. DRAKE (M. E.), RENSHAW (R. J. F.), MODERN (F. S.) et THIENES (C. H.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 251-259. — Éternation de l'iris du chat et du lapin par excision du ganglion cervical supérieur. Mydriase chez l'œil normal par instillation d'adrénaline, d'éphédrine, d'amphétamine (benzédrine) ou de cocaïne. L'éternation de l'iris du chat empêche la mydriase par l'éphédrine ou la cocaïne. La mydriase par l'amphétamine persiste et la mydriase par l'adrénaline est augmentée (sensibilisation). L'éternation de l'iris de lapin empêche la mydriase par l'amphétamine et la cocaïne, la mydriase par l'éphédrine persiste et la mydriase adrénalinique est sensibilisée. L'éternation sympathique post-ganglionnaire de l'intestin grêle du chat, du lapin et du singe détermine une sensibilisation des effets de l'adrénaline, pas de modifications de la réponse à l'éphédrine, à l'amphétamine et à la cocaïne. P. B.

Effet du sulfate de benzédrine (β -phénylisopropylamine) sur le métabolisme et le système cardiovasculaire chez l'homme. MEYER (K. N.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 318-325. — Le sulfate de benzédrine, à la dose de 30 milligrammes par voie buccale, augmente le métabolisme normal de 15,4 % en moyenne au bout de deux heures et demie. Le métabolisme ne revient pas à la normale avant neuf heures, mais au bout de vingt-quatre heures après l'administration de la drogue. Les effets maxima sur la pression sont atteints au bout d'une heure et demie, la pression baissant ensuite lentement pour atteindre le niveau initial au bout de vingt-quatre heures. P. B.

Action de l'adrénaline administrée par voie buccale. ROSENKRANZ (S.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1938, 189, p. 568-574. — L'élévation de la glycémie et la glycosurie consécutive après administration buccale d'adrénaline, sont très variables au point de vue de l'intensité et de la durée suivant les animaux, et également suivant la dose d'adrénaline administrée et la concentration. L'action plus faible des solutions très concentrées est vraisemblablement conditionnée par la vasoconstriction plus forte qui diminue la résorption. 15 milligrammes par kilogramme déterminent déjà une augmentation nette du sucre du sang, mais qui, à cause de la hauteur et de la durée faibles de l'hyperglycémie, ne provoquent pas de glycosurie; 28 milligrammes par kilogramme d'une solution à 0,1 % ne produisent chez certains animaux pas de glycosurie, malgré l'élévation de la glycémie qui peut durer plusieurs heures, alors que chez d'autres la glycosurie apparaît au bout d'une heure et est disparue au bout de quatre heures. Étude de l'action diurétique et toxique. P. B.

Le Gérant : MARCEL LEHMANN

SOMMAIRE

	Pages.		Pages.
Mémoires originaux :		R. PARIS et M. RIGAL. — Recherches sur les « Erythrophleum » .	
Marcel PAGET, P. BLANC et A. CAISSE. — Application de la défécation ferrocyanozincique selon M. Paget et Y. Dupont à l'analyse de quelques « matières alimentaires » .	337	Etude botanique des <i>Erythrophleum</i> de l'Afrique occidentale.	362
Jean RÉGNIER et Suzanne LAMBIN. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (<i>suite et fin</i>) .	341	Variétés :	
Gaston DASTUGUE et Maurice THONIER. — Sur quelques propriétés pharmacodynamiques du manganeèse .	354	Em. PERROT. — Aurons-nous un café français ?	372
		Bibliographie analytique :	
		1 ^o Livres nouveaux, Thèses	374
		2 ^o Journaux, Revues, Sociétés savantes	381

La longueur des articles admis au Bulletin est limitée à 8 pages, à 20 pages pour l'année entière, au delà desquelles l'auteur doit sa collaboration pécuniaire (Décision du Comité de Rédaction, en date du 17 février 1938).

MÉMOIRES ORIGINAUX (*)

Application de la défécation ferrocyanozincique selon M. Paget et Y. Dupont à l'analyse de quelques « matières alimentaires ».

Le but de cette note est l'extension à « l'analyse bromatologique » d'une technique de défécation sûre et rapide, dont l'application à l'analyse des liquides biologiques et la justification ont déjà fait l'objet de plusieurs communications de l'un de nous et de ses collaborateurs [1].

Cette technique, rappelons-le, met en œuvre deux solutions dont la composition est la suivante :

SOLUTION A :

Ferrocyanure de potassium pur anhydre. 150 gr.
Eau distillée neutre Q. S. 1.000 cm³

SOLUTION B :

Acétate de zinc pur anhydre 112 gr.
Eau distillée neutre Q. S. 1.000 cm³

(*) Reproduction interdite sans indication de source.

Publication périodique mensuelle.

Cette solution B peut être remplacée par la solution C répondant à la formule :

SOLUTION C :

Sulfate de zinc pur cristallisé à $7\text{H}_2\text{O}$	175 gr.
Eau distillée neutre	Q. S. 1.000 cm ³

Le dosage des glucides étant l'opération finale que nous envisageons ici, nous avons étudié les conditions optima d'emploi de ces solutions en vue d'obtenir avec toutes les denrées expertisées (vin, laits concentrés ou non, babeurres, confitures et pâtes de fruits, produits de charcuterie) un filtrat, déprotéinisé ⁽¹⁾, dépourvu de substances réductrices « extra-glucidiques », mais renfermant la totalité des glucides contenus dans la prise d'essai.

Les résultats de nos recherches, comparés à ceux obtenus avec les méthodes « officielles » d'une part, les essais de contrôle effectués après addition de quantités connues de glucose, de lactose, de saccharose ou d'amidon, d'autre part, sont tels qu'ils nous paraissent justifier la publication de nos conclusions d'ordre technique.

Renonçant à développer les nombreuses expériences réalisées (elles seront citées et commentées dans la thèse de l'un de nos élèves), nous nous bornerons à exposer le plus succinctement possible le mode opératoire que nous avons fixé pour le traitement de chacun des types de denrées que nous avons essayés.

I. — VINS ROUGES.

20 cm³ de vin + CO_3NaH jusqu'à cessation d'effervescence + 40 à 60 cm³ d'eau. Mélanger et ajouter 2 cm³ solution A. Agiter + $\frac{1}{2}$ cm³ solution B ou C. Agiter. Eau Q. S. 100 cm³. Agiter. Filtrer.

Doser les sucres réducteurs dans le filtrat soit par la semi-micro-méthode de MOHR-BERTRAND-GUILLAUMIN [2], soit par la semi-micro-méthode de LEHMANN-BOUTOT [3].

II. — LAITS ET BABEURRES.

1° LAITS DE VACHE ET DE FEMME. — 10 cm³ de lait + 40 cm³ eau distillée + 1 cm³ sol. A. Agiter + 2 cm³ sol. B ou C. Agiter. Eau Q. S. 100 cm³. Agiter. Filtrer.

Dosage du lactose dans le filtrat soit par la méthode directe de FEHLING, soit par les méthodes de MOHR-BERTRAND et LEHMANN-BOUTOT.

1. Cas des laits, babeurres et produits de charcuterie.

Ce dosage peut être effectué à l'échelle micro-analytique en suivant la technique publiée par l'un de nous [4].

2° LAITS CONCENTRÉS SUCRÉS OU NON. — Reconstituer le lait original par addition d'eau conformément aux indications fournies sur l'étiquette de la boîte (2°).

La défécation du lait s'effectue ensuite comme précédemment.

Le dosage du lactose dans le filtrat sera fait à l'aide des méthodes précédentes.

Dans le cas des laits sucrés, le dosage de saccharose sera non moins aisé. Prendre :

50 cm³ de filtrat + 1/2 cm³ ClH pur. Les verser dans une fiole conique en Pyrex de 125 cm³. Porter sur un B.-M. bouillant, pendant dix à quinze minutes (la température du liquide sucré variant de 85° à 88°, le lactose ne subit même pas un début d'hydrolyse). Refroidir sous un courant d'eau. Neutraliser par addition de CO₂NaH. Verser dans une fiole jaugée de 100 cm³. Compléter à 100 cm³ avec l'eau de lavage de la première fiole. Doser les glucides totaux dans 5 cm³ du filtrat soit par la méthode de MOHR-BERTRAND, soit par la méthode de LEHMANN-BOUTOT.

Du chiffre obtenu, *exprimé en glucose*, par litre de lait reconstitué, déduire le pouvoir réducteur direct (lactose) exprimé en glucose par litre.

Multiplier la différence par 0,95 pour avoir la concentration en saccharose.

3° BABEURES « NATURELS » ET AMYLACÉS. — Neutraliser par NaOH $\frac{N}{10}$ 10 cm³ de babeurre simple ou amylacé. Ajouter 30 ou 40 cm³ d'eau + 1 cm³ de sol. A. Agiter + 2 cm³ sol. B ou C. Agiter. Eau Q. S. 100 cm³. Agiter. Filtrer.

Dans le cas des babeures amylacés, l'hydrolyse du produit et le dosage des glucides totaux seront effectués selon le mode opératoire que nous indiquons au paragraphe « produits de charcuterie ». Le calcul subira une modification.

Q étant la correspondance en cuivre rapportée à 1 litre de babeurre

2. Quelques marques de lait (Gallia, Nestlé) fournissent des indications erronées. Elles précisent que par addition de 900 cm³ d'eau au contenu de toute la boîte, on obtient 1.100 cm³ d'un lait à 150 gr. de saccharose par litre. L'expérience montre que le volume réellement obtenu est 1.200 cm³. C'est là un fait dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des résultats analytiques.

du bloc : glucose provenant de l'hydrolyse de l'anidon + produits d'hydrolyse du lactose,

Q' étant l'équivalent cuprique correspondant au glucose et au galactose issus de l'hydrolyse du lactose,

$\frac{Q - Q'}{1.000}$ fournira un nombre dont on cherchera dans les tables de

BERTRAND la correspondance en glucose.

Le taux de glucose ainsi trouvé, multiplié par 0,90, donnera en milligrammes par centimètre cube ou en grammes par litre la teneur en amidon du babeurre.

III. — CONFITURES ET PÂTES DE FRUITS.

Peser 10 grammes de confiture ou de pâte de fruits. Les dissoudre dans 150 cm³ d'eau distillée tiédie + 2 cm³,5 de solution A. Agiter + 5 cm³ sol. B ou C. Agiter. Eau distillée Q. S. 200 cm³. Agiter. Filtrer. On observe une filtration très rapide. Dosage des glucides dans 2 cm³,5 du filtrat par la méthode de MOHR-BERTRAND et par celle de LEHMANN modifiée.

Le dosage des glucides totaux s'effectuera aisément après hydrolyse selon la méthode classique.

IV. — PRODUITS DE CHARCUTERIE.

(PATÉS DE FOIE, PATÉS DITS PUR BŒUF, SAUCISSON, etc...)

Toutes les techniques de dosage, actuellement connues, des matières amylacées dans les produits de charcuterie conduisent à des erreurs par défaut dont l'importance varie d'un échantillon à l'autre. (La méthode avec défécation au sous-acétate de plomb, après hydrolyse de six heures, préconisée par le Formulaire des Hôpitaux militaires, peut donner, par exemple, des erreurs variant de 5 à 35 %.)

Une bonne étude de la question a été faite par CHALLET [5]. Nous y renvoyons le lecteur intéressé par le problème. Bien que nous ne soyons pas d'accord avec l'auteur sur la rigueur et sur l'interprétation de tous les résultats qu'il développe dans sa thèse, nous adoptons, après expérience, sa technique d'hydrolyse. On la trouve exposée page 200 du tome II de l'excellent *Précis de Chimie analytique* de G. DENIGÈS, L. CHELLE et A. LABAT.

Nous l'avons rigoureusement suivie dans tous ses détails.

Le liquide d'hydrolyse est décanté dans un ballon jaugé de 200 cm³. La défécation que nous préconisons est effectuée comme suit :

Ajouter au liquide 2 cm³,5 sol. A. Agiter + 5 cm³ sol. B ou C. Agiter. Eau Q. S. 200 cm³. Agiter. Filtrer. Le filtrat est abiurétique.

Effectuer le dosage des glucides soit par la semi-microméthode de MOHR-BERTRAND-GUILLAUMIN, soit par celle de LEHMANN-BOUTOT.

Passer du taux de glucose trouvé à l'amidon correspondant en le multipliant par le coefficient 0,90.

Les erreurs par défaut que nous avons constatées, toujours nettement inférieures à celles observées avec la méthode officielle, ont varié de 4 à 12 % (*).

(Travail du Laboratoire régional de Chimie de la XVII^e région :
Prof. PAGET.)

Prof. M. PAGET
(de Lille).

P. BLANC,
chargé de cours.

A. CAISSE.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PAGET (M.) et DUPONT (Y.). *Journ. Sc. méd. Lille*, 1934, **52**. — PAGET (M.) et DUPONT (Y.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 22-23. — PAGET (M.) et DUPONT (Y.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 881-882. — PAGET (M.) et GUYADER (G.). *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **124**, p. 1105-1106. — PAGET (M.). *Bull. de guerre des Biol. Pharm.*, 1940, **1**, p. 62.
- [2] GUILLAUMIN (CH.-O.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920, **22**, p. 327.
- [3] BOUTOT (L.). Contribution à l'étude du dosage des sucres réducteurs au moyen des liqueurs cupro-alkalines. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, LEFRANÇOIS, édit., 1922.
- [4] PAGET (M.) et DUPONT (Y.). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, p. 881-882.
- [5] CHALLET. Dosage des matières amylacées dans les conserves de viande et les produits de charcuterie. *Thèse Doct. Méd.*, Bordeaux, 1916.

Contribution à l'étude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates (*suite et fin*). [*]

VI. COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ, SUR LA FONCTION CARDIAQUE DE LA GRENOUILLE, ET SUR LA RESPIRATION ET LA PRESSION SANGUINE DU LAPIN, SANS TRAITEMENT PRÉALABLE, DE DEUX VARIÉTÉS DE CAMPHOSULFONATE β DE DIÉTHYLÉNE-DIAMINE, PRÉPARÉES L'UNE A PARTIR DU CAMPHRE NATUREL, L'AUTRE A PARTIR DU CAMPHRE SYNTHÉTIQUE. COMPARAISON SUR LA SOURIS DE LA TOXICITÉ DE CES DEUX SUBSTANCES.

Il restait à étudier, comparativement, l'influence de l'origine, camphre droit naturel ou camphre racémique synthétique, sur l'acti-

3. Pour établir la marge de nos erreurs, nous avons tenu compte de ce que CHALLET appelle les réducteurs directs R. D. L'usage n'a pas prévalu d'en tenir compte dans les expertises alimentaires. L'incertitude règne encore sur l'évolution et l'hydrolyse du glycogène dans les abats destinés à la confection de ces produits de charcuterie. Le problème est actuellement repris par l'un de nos élèves.

(*) Voir *Bull. Sc. pharmacol.*, 1941, p. 5, 71, 155, 230 et 285.

tivité d'un camphosulfonate déterminé. Nous avons eu à notre disposition deux échantillons de camphosulfonate β de diéthylènediamine, préparés à partir de l'une ou l'autre de ces deux sortes, utilisables, de camphre. Les activités pharmacodynamiques de ces deux substances ont été comparées par les méthodes décrites, mais sans que l'organe ou l'organisme aient été inhibés au préalable par le potassium ou la morphine. Les toxicités de ces deux substances ont été comparées, sur souris.

A. — ÉTUDE COMPARATIVE DES ACTIVITÉS D'UN MÊME CAMPHOSULFONATE PROVENANT SOIT DU CAMPHRE DROIT, SOIT DU CAMPHRE RACÉMIQUE.

1. *Essais sur cœur de grenouille, normal, « in situ ».*

Les solutions à comparer, préparées toutes deux à 10 % dans le liquide de RINGER, étaient étudiées, successivement, sur un même cœur, dans les conditions indiquées plus haut. Un lavage soigneux au liquide de RINGER étant effectué entre deux essais, l'activité normale pouvait être longuement conservée.

D'une façon générale, nous avons constaté, pour cette concentration forte, une action très régulière, traduite, d'une part, par une augmentation nette de l'amplitude du cœur, d'autre part, par une diminution *nette* de la fréquence des battements. Nous trouvons donc, en somme, pour une haute concentration, les phénomènes fréquemment signalés, dans l'étude du camphre, pour des concentrations très nettement plus faibles. A une telle concentration, 10 %, le camphre produirait, si nous en croyons les résultats des travaux rapportés plus haut, des phénomènes nets d'arrêt du cœur, de blocage.

Dans le tableau suivant (tableau III) sont présentés les résultats trouvés. Nous y verrons que, contrairement aux résultats trouvés précédemment, sur cœurs inhibés par le potassium, les activités des substances mises en expérience sur cœur normal peuvent être comparées entre elles, non seulement sur une même série d'essais, c'est-à-dire sur un même cœur, mais encore d'une série à l'autre d'essais, c'est-à-dire sur des cœurs différents. Les résultats actuels, sur cœur normal, sont donc plus réguliers que sur cœur inhibé par le potassium, ce qu'il faut évidemment attribuer à l'intervention de cet agent inhibiteur.

L'augmentation d'amplitude trouvée avec le camphosulfonate provenant du camphre naturel est plus grande que celle trouvée avec le camphosulfonate provenant du camphre synthétique. C'est ainsi que, si nous faisons les moyennes, nous obtenons, pour l'augmentation d'amplitude (facteur multipliant a), pour le premier : 1,82 ; pour le second : 1,14.

TABLEAU III. — Action d'un même camphosulfonate provenant soit du camphre droit, naturel, soit du camphre racémique, synthétique sur cœur de grenouille, normal, in situ.

SÉRIE D'ESSAI	CAMPHOSULFONATE β de diéthylènediamine provenant soit du camphre naturel soit du camphre synthétique solution à 10 %	ORDRE D'ADMINISTRATION	TEMPS NÉCESSAIRE à l'action maxima (en minutes et secondes)	ACTION sur l'amplitude des battements			ACTION sur le rythme cardiaque		
				Amplitude avant action du composé camphré (en milligranmes)	Amplitude après action du composé camphré (en milligranmes)	Modification de l'amplitude $\alpha \times x$	Fréquence avant action du composé camphré (nombre des battements par minute)	Fréquence après action du composé camphré (nombre des battements par minute)	Modification du rythme $r \times y$
1	Du Camphre naturel.	2	*	15	35	$\alpha \times 2,43$	36	28	$r \times 0,77$
	Du Camphre synthétique.	1	3 min. 1/2.	15	20	$\alpha \times 1,33$	42	32	$r \times 0,76$
2	Du Camphre naturel.	1	2 min. 1/2.	10	12	$\alpha \times 1,2$	55	46	$r \times 0,83$
	Du Camphre naturel.	3	2 min. 1/2.	13	17	$\alpha \times 1,30$	44	42	$r \times 0,95$
	Du Camphre naturel.	5	1 min. 1/2.	12	21	$\alpha \times 1,75$	40	32	$r \times 0,80$
	Du Camphre naturel.	8	1 minute.	10	15	$\alpha \times 1,5$	35	25	$r \times 0,71$
	Du Camphre naturel.	9	1 minute.	12	18	$\alpha \times 1,5$	40	26	$r \times 0,65$
	Du Camphre synthétique.	2	3 minutes.	15	18	$\alpha \times 1,2$	50	47	$r \times 0,94$
	Du Camphre synthétique.	4	2 min. 1/2.	10	17	$\alpha \times 1,7$	41	32	$r \times 0,78$
	Du Camphre synthétique.	6	2 minutes.	14	14	$\alpha \times 1,4$	32	30	$r \times 0,93$
	Du Camphre synthétique.	7	1 minute.	12	10	$\alpha \times 0,83$	38	36	$r \times 0,94$
3	Du Camphre naturel.	2	40 secondes.	7	8	$\alpha \times 1,1$	40	34	$r \times 0,85$
	Du Camphre naturel.	4	1 minute.	16	20	$\alpha \times 1,25$	32	15	$r \times 0,47$
	Du Camphre synthétique.	1	1 minute.	12	15	$\alpha \times 1,25$	40	36	$r \times 0,90$
	Du Camphre synthétique.	3	50 secondes.	15	14	$\alpha \times 0,93$	32	30	$r \times 0,93$
5	Du Camphre naturel.	2	1 min. 1/2.	2	6	$\alpha \times 3$	36	13	$r \times 0,36$
	Du Camphre naturel.	4	1 minute.	2	7	$\alpha \times 3,5$	15	14	$r \times 0,93$
	Du Camphre synthétique.	1	Pas d'action notable.	5	5	$\alpha \times 1$	33	33	$r \times 1$
	Du Camphre synthétique.	3	Pas d'action notable.	5	5	$\alpha \times 1$	16	16	$r \times 1$
	Du Camphre synthétique.	5	Pas d'action notable.	7	6	$\alpha \times 0,85$	16	15	$r \times 0,93$

TABLEAU IV. — Action d'un même camphosulfonate, provenant soit du camphre droit, naturel, soit du camphre racémique synthétique, sur la respiration du lapin normal.

SÉRIE D'ESSAIS	QUANTITÉ INJECTÉE (cm³)	CAMPHOSULFONATE β de diéthylènediamine provenant soit du camphre naturel soit du camphre synthétique solution à 10 %.	ORDRE D'ADMINISTRATION	ACTION SUR LA RESPIRATION							ACTION SUR LA PRESSION SANGUINE						
				Temps nécessaire à l'action		Amplitude			Rythme			Durée de la variation		Pression avant injection du camphre	Chute maxima (cm.)	Pression après action du camphre	
				Début d'action	Action maxima	Avant action du camphre (a) (mm.)	Après action du camphre (mm.)	Modification de a (a × x)	Avant action du camphre (r)	Après action du camphre	Modification de r (r × y)	Baisse (1 ^{re} phase)	Remonte (2 ^e phase)				
6	0,5	Du Camphre naturel.	1	"	"	"	"	"	"	"	"	"	Pas de baisse.	2 min. 1/2.	2,8-3,2	"	3,0-3,4
		Du Camphre synthétique.	2	"	"	"	"	"	"	"	"	"	Pas d'action.	5 secondes.	2,8-3,2	"	2,8-3,2
		Du Camphre naturel.	3	"	"	"	"	"	"	"	"	"	15 secondes.	5 secondes.	2,8-3,0	1,3	2,6-3,0
7	0,5	Du Camphre synthétique.	1	30 secondes.	1 min. 40 sec.	6	9	a × 1,5	42	40	r × 0,95	20 secondes.	25 secondes.	4,8-5,0	0,8	4,8-5,0	
		Du Camphre naturel.	2	Immédiatement.	1 min. 40 sec.	5	13	a × 2,6	38	38	r × 1	10 secondes.	30 secondes.	4,9-5,1	1,2	4,9-5,1	
		Du Camphre synthétique.	3	Immédiatement.	50 secondes.	5	9	a × 1,8	42	43	r × 1,07	15 secondes.	40 secondes.	4,9-5,1	2,5	4,9-5,1	
8	0,5	Du Camphre synthétique.	1	15 secondes.	15 secondes.	9	11	a × 1,22	57	60	r × 1,52	20 secondes.	25 secondes.	4,8-5,0	0,8	4,8-5,0	
		Du Camphre naturel.	2	5 secondes.	5 secondes.	10	15	a × 1,5	62	64	r × 1,03	10 secondes.	30 secondes.	4,9-5,1	1,2	4,9-5,1	
		Du Camphre synthétique.	3	10 secondes.	10 secondes.	11	17	a × 1,54	62	65	r × 1,04	15 secondes.	40 secondes.	4,9-5,1	2,5	4,9-5,1	
9	1	Du Camphre synthétique.	1	Aucune action.	Aucune action.	10	10	a × 1	82	82	r × 1	20 secondes.	4 minutes.	7,2-7,4	0,6	7,2-7,5	
		Du Camphre naturel.	2	Immédiatement.	Immédiatement.	10	15	a × 1,5	70	76	r × 1,08	15 secondes.	2 minutes.	7,2-7,4	0,6	7,2-7,4	
		Du Camphre synthétique.	3	Immédiatement.	Immédiatement.	12	14	a × 1,16	76	76	r × 1	15 secondes.	2 minutes.	7,2-7,4	0,6	7,2-7,4	
		Du Camphre naturel.	4	Immédiatement.	Immédiatement.	5	8	a × 1,6	76	80	r × 1,05	15 secondes.	2 minutes.	7,2-7,4	0,6	7,2-7,4	
10	2	Du Camphre synthétique.	1	30 secondes.	2 minutes.	11	9	a × 0,8	47	47	r × 1	15 secondes.	1 min. 1/2.	5,4-5,9	2,5	5,4-5,9	
		Du Camphre naturel.	2	Immédiatement.	25 secondes.	10	20	a × 2	40	45	r × 1,12	Pas de baisse.	25 secondes.	5,0-5,2	"	6,2-6,4	
11	2	Du Camphre naturel.	1	35 secondes.	2 minutes.	7	12	a × 1,71	41	44	r × 1,07	15 secondes.	1 min. 1/2.	5,3-5,5	2	5,3-5,5	
		Du Camphre synthétique.	2	15 secondes.	2 minutes.	6	6	a × 1	40	48	r × 1,2	20 secondes.	4 minutes.	4,9-5,1	3	4,9-5,1	

Inversement la diminution de fréquence des battements est plus grande avec le camphosulfonate provenant du camphre naturel qu'avec le camphosulfonate provenant du camphre synthétique. C'est ainsi que, si nous faisons les moyennes, nous obtenons pour la diminution de fréquence (facteur multipliant r), pour le premier : 0,73 ; pour le second : 0,91.

Nous ne reviendrons pas sur la discussion du rôle de la diminution de fréquence comparé au rôle de l'augmentation d'amplitude. Nous ne cherchons donc pas ici quelle est, des deux substances, la plus active, celle qui augmente le plus l'amplitude ou celle qui diminue le moins la fréquence. Bornons-nous à constater que, dans ces essais sur cœur normal, les deux variétés de camphosulfonates β de

diéthylènediamine sont toutes deux nettement actives, mais agissent de façon différente. En tout cas, celle qui agit le plus profondément est celle qui correspond au camphre droit.

2. Essais sur la respiration et la pression sanguine du lapin normal.

Les solutions à comparer, préparées toutes deux à 10 % dans du liquide de RINGEN, étaient étudiées successivement sur un même animal, dans les conditions indiquées plus haut. Nous laissons longtemps s'épuiser l'action d'une première substance avant d'effectuer l'essai d'une seconde.

Nous avons ainsi étudié, par injection intraveineuse, l'action de doses diverses des deux solutions : 0 cm³,5, 1 cm³, 2 cm³.

D'une façon générale, nous avons constaté, avec cette concentration forte, et sans que la dose injectée intervienne beaucoup, les phénomènes suivants : pour la respiration, augmentation nette de l'amplitude respiratoire, mais peu de variation du rythme. Pour la pression sanguine, comme précédemment, baisse passagère suivie d'une remontée, atteignant sans la dépasser la pression primitive. Ainsi, si nous pouvons conclure que l'action sur la respiration est assez nette, tout au moins pour ce qui concerne les variations de l'amplitude, on ne peut pas admettre une nette variation de la pression sanguine. Nous ne reviendrons pas sur la signification de ces phénomènes.

Dans le tableau ci-dessus (tableau IV) sont présentés les résultats trouvés. Nous y verrons que, contrairement aux résultats trouvés précédemment sur lapins traités préalablement par la morphine, les activités des substances mises en expérience, sur lapin normal, peuvent être comparées, entre elles, non seulement sur une série d'essais, c'est-à-dire sur un même animal, mais encore d'une série à l'autre d'essais, c'est-à-dire sur des animaux différents. Les résultats actuels sur lapin normal sont donc plus réguliers que sur animaux traités par la morphine, ce qu'il faut évidemment attribuer à l'intervention de cet agent inhibiteur.

L'augmentation d'amplitude respiratoire trouvée avec le camphosulfonate provenant du camphre naturel est plus grande que celle trouvée avec le camphosulfonate provenant du camphre synthétique. C'est ainsi que si nous faisons les moyennes, nous obtenons pour l'augmentation d'amplitude (facteur multipliant α), à la dose de 0 cm³,5 : pour le premier 2,0, pour le second 1,5 ; à la dose de 1 cm³ : 1,55 et 1,08 ; à la dose de 2 cm³ : 1,8 et 0,9.

Par contre, pour ce qui concerne les variations de la fréquence respiratoire, il y a très peu de différence d'un produit à l'autre.

B. — ETUDE COMPARATIVE DES TOXICITÉS DES DEUX VARIÉTÉS DE CAMPHOSULFONATE β DE DIÉTHYLÈNEDIAMINE SUR LA SOURIS.

La toxicité des deux camphosulfonates a été essayée, sur la souris, par injection sous-cutanée de solutions à 10 gr. %. On notait les morts survenues dans l'intervalle de vingt-quatre heures après l'injection.

Nous n'avons, malheureusement, étant donné les circonstances actuelles, pu utiliser de grands nombres de souris ; nous pensons cependant pouvoir apprécier de façon suffisamment approchée les toxicités relatives des deux variétés du corps en expérience.

1. *Symptômes observés sous l'action d'une dose mortelle de l'une ou de l'autre des deux substances.*

Les symptômes observés sont les mêmes dans les deux cas.

Dans les cinq minutes qui suivent l'injection, l'animal ne manifeste aucun symptôme apparent d'intoxication. Quelques minutes plus tard, il s'immobilise en position ventrale, présente une trémulation des pattes postérieures, un rythme respiratoire accéléré, mais se déplace encore par incitation. Plus tard, il semble ne plus pouvoir répondre à ces incitations et se tient difficilement sur ses pattes de devant, les efforts faits par les membres postérieurs sont vains, l'animal donne l'impression de piétiner sur place. Placé sur le côté, il ne peut plus se retourner et présente seulement des tremblements des pattes postérieures. Puis surviennent les phénomènes d'asphyxie, l'animal restant la bouche ouverte à chaque effort respiratoire. Enfin, la mort survient dans un temps variable, l'animal étant en résolution musculaire complète.

Si nous comparons, maintenant, ces résultats, d'une part avec ceux trouvés par A. HAMMEL (*Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1930) par injection sous-cutanée, sur le cobaye, pour un *d*-camphosulfonate de diéthylène-diamine, qui, d'après cet auteur, correspondrait au camphosulfonate préparé à partir du camphre droit, d'autre part, avec ceux trouvés, avec le camphre lui-même, par R. HAZARD et R. LARDÉ (*J. Pharm. et Chim.*, 1935, 8° s., **21**, p. 97-118 ; 1936, 8° s., **24**, p. 149), sur le cobaye et sur le rat, pour les trois sortes stéréo-isomériques de camphre en injection huileuse intrapéritonéale, nous remarquons les faits suivants :

Les phénomènes constatés par HAMMEL semblent très voisins de ceux que nous avons observés. Pourtant, lorsque cet auteur met en expérience le camphre lui-même, en injection alcoolique, huileuse ou éthéro-huileuse, il semble que l'on constate des phénomènes convulsifs bien plus prononcés que lorsqu'il met en expérience le camphosulfonate. Cette impression semble se confirmer lorsque l'on considère les résultats trouvés par HAZARD et LARDÉ. Ces derniers signalent, en effet, spécialement pour le camphre gauche, une hyperexcitabilité, tout au moins au début de l'intoxication et des convulsions particulièrement marquées, que nous n'avons pas remarquées avec les camphosulfonates que nous avons étudiés.

2. *Détermination et comparaison des doses léthales minima et des doses toxiques moyennes, sur la souris.*

Nous donnons, ci-dessous, dans le tableau V, les quantités de substances injectées, par voie sous-cutanée, par kilogramme d'animal, et les nombres d'animaux morts à chaque dose.

TABLEAU V. — Toxicité par voie sous-cutanée sur la souris, de deux échantillons de camphosulfonate de diéthylènediamine, l'un provenant du camphre naturel, l'autre provenant du camphre synthétique.

QUANTITÉS INJECTÉES par kilogramme en grammes	NOMBRE de morts	NOMBRE D'ANIMAUX injectés	TEMPS NÉCESSAIRE pour amener la mort
<i>1° Dérivé du camphre naturel :</i>			
7,50	6	6	De 10 à 15 min.
6	8	10	De 15 min. à 5 h.
5	3	10	En 2 h., 5 h., 24 h.
4	0	10	
<i>2° Dérivé du camphre synthétique :</i>			
7,50	6	6	De 10 à 15 min.
6	9	10	De 15 min. à 5 h.
5	7	10	De 15 à 30 min.
4	1	10	En 2 h.

Dans l'examen de ce tableau, nous constatons que les deux substances présentent sensiblement les mêmes doses léthales minima, c'est-à-dire les mêmes doses tuant tous les animaux d'essai mis en expérience. La dose léthale minima est ainsi, pour l'une et l'autre substance, voisine de 7 gr.,50.

Pourtant, d'autres indications s'inscrivent en faveur d'une plus grande toxicité du dérivé du camphre synthétique. Ce sont, pour cette substance, d'une part le nombre plus grand de morts aux doses inférieures à la dose léthale minima, d'autre part les durées plus petites pour produire la mort. Le calcul de la dose léthale moyenne, c'est-à-dire de la dose amenant la mort de 50 % des animaux d'essai mis en expérience, montrera mieux que la dose léthale minima la différence de toxicité des deux substances.

Nous avons, pour ce calcul, appliqué, dans le *tableau VI*, la formule de KÄRBER et BEHRENS⁽¹⁸⁾.

Bien que les doses mises en expérience aient été relativement peu nombreuses, et que chaque dose ait été essayée sur des nombres assez restreints, ou même trop restreints d'animaux, nous voyons, comme il est classique de l'admettre, que le calcul de la dose léthale moyenne donne de meilleurs résultats que la mesure de la dose léthale minima.

Nous constatons donc, par les doses léthales moyennes : 5 gr.,6 par kilogramme pour le dérivé du camphre droit naturel et 4 gr.,9

18. Voir les mises au point, sur les mesures de toxicité, que nous avons présentées avec Et. SZOLLOSY : *Bull. Sc. pharmacol.*, 1937, 44, p. 81 et *J. Physiol. Path. gén.*, 1937, 35, p. 330, 348, 709, 721, 950.

TABLEAU VI. — *Calcul des doses léthales moyennes de deux échantillons de camphosulfonate de diéthylènediamine, l'un provenant du camphre naturel, l'autre provenant du camphre synthétique, par la formule de KÄRBER et de BEHRENS :*

$$D_M = D_f - \frac{\Sigma(a \times b)}{m}$$

I. — DÉRIVÉ DU CAMPHRE NATUREL.

Doses	4 gr.	5 gr.	6 gr.	7 gr.,50
Différences entre 2 doses successives. (b)	1 gr.	1 gr.	1 gr.,5	
Nombre d'animaux utilisés	10	10	10	6
Morts	0	3	8	6
Moyennes de la somme des morts à 2 doses successives (a)	1,5	5,5	7	
$b \times a$	1,5	5,5	10,5	
$D_f = 7,5$ $\Sigma = 17,5$ m (moyenne des animaux d'essais pour une dose) : 9 $D_M = 5,6$.				

II. — DÉRIVÉ DU CAMPHRE SYNTHÉTIQUE.

Doses	4 gr.	5 gr.	6 gr.	7 gr.,50
Différences entre 2 doses successives. (b)	1 gr.	1 gr.	1 gr.,50	
Nombre d'animaux utilisés	10	10	10	6
Morts	1	7	9	6
Moyennes de la somme des morts à 2 doses successives (a)	4	8	7,5	
$b \times a$	4	8	11,25	
$D_f = 7,5$ $\Sigma = 23,25$ m (moyenne des animaux d'essais pour une dose) : 9 $D_M = 4,9$.				

pour celui du camphre racémique synthétique, que cette dernière substance est légèrement plus toxique que la première. Par ailleurs, nous pouvons conclure que les camphosulfonates étudiés sont nettement moins toxiques que le camphre lui-même, puisque la dose mortelle minima de cette dernière substance est, pour les animaux à sang chaud, selon les données bibliographiques, voisine de 1 à 2 gr. par kilogramme.

C. — CONCLUSIONS.

Des essais poursuivis sur cœur de grenouille, non inhibé par le potassium, et sur le lapin non traité préalablement par la morphine, avec deux échantillons d'un même camphosulfonate, provenant l'un du camphre droit, l'autre du camphre gauche, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Les réponses sont bien plus régulières que sur cœur de grenouille préalablement inhibé par le potassium, et que sur lapin traité préalablement par la morphine. C'est ainsi que les actions des deux substances peuvent être parfaitement comparées l'une à l'autre, non seulement dans une même série d'essais, c'est-à-dire sur un cœur ou sur un lapin déterminés, mais encore dans des expériences différentes, c'est-à-dire pour des organes ou des organismes différents.

2° Sur le cœur de grenouille, avec les deux substances, il se produit

une augmentation nette de l'amplitude et une diminution nette de la fréquence, et ceci avec une concentration telle (10 %) qu'une solution de camphre au même titre ou même cent fois plus diluée aurait, si l'on en croit les indications bibliographiques, produit un blocage rapide du cœur. Il y a donc, dans les camphosulfonates, sous l'influence de la sulfonation, atténuation des propriétés générales du camphre, avec diminution de l'action primordiale, paralysante, et plus facile mise en évidence de l'action excitante (voir plus haut les constatations faites par BUSQUET, pour la comparaison des actions du camphre et des camphosulfonates sur l'intestin).

Pour la production de ces phénomènes, le camphosulfonate provenant du camphre droit, naturel, agit plus profondément que celui provenant du camphre racémique synthétique.

3° Sur lapin, en injection intraveineuse, on note, pour la respiration, une augmentation nette de l'amplitude respiratoire mais peu de variation du rythme. Là encore c'est le dérivé du camphre droit naturel qui est le plus actif.

Pour la pression artérielle, on note, avec les deux substances, une baisse passagère, rapidement suivie d'une remontée qui atteint sans le dépasser le niveau primitif. Nous notons donc peu d'action sur la pression artérielle, ce qui est conforme aux indications bibliographiques, ce qui ne veut pas dire, comme nous l'avons vu, que la circulation n'est pas modifiée.

4° Les symptômes de toxicité produits sur la souris sont semblables pour l'un et pour l'autre composé. Peut-être comportent-ils un peu moins de phénomènes convulsifs que ceux qui ont été rapportés pour le camphre lui-même.

Le camphosulfonate provenant du camphre racémique synthétique est légèrement plus toxique que celui provenant du camphre droit naturel, ce qui est conforme à ce que nous savons de la toxicité relative de ces deux sortes de camphre.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

a) Nous avons été amenés à l'étude des camphosulfonates par le désir de savoir si les combinaisons de l'acide camphosulfonique avec les bases alcaloïdiques, préconisées à maintes reprises, bénéficiaient bien, comme on le pensait, des propriétés pharmacodynamiques de cet acide, dérivé du camphre, et si elles participaient, du fait de l'acide organique, à d'autres propriétés intéressant la perméabilité cellulaire, produites par un mécanisme du type de ceux que nous étudions depuis quelques années.

Il fallait donc, avant de procéder aux synthèses de camphosulfonates

d'alcaloïdes, savoir si les propriétés du camphre, si souvent utilisées en thérapeutique, se retrouvaient dans les acides camphosulfoniques, puis, ceci étant démontré, faire un choix parmi les acides camphosulfoniques mis à notre disposition.

b) Les premières indications bibliographiques recueillies sur l'action du camphre nous mirent en présence de divergences curieuses entre les conceptions des gens de laboratoire et celles des médecins praticiens. Les pharmacologues, pour une bonne partie, s'opposaient aux thérapeutes pour nier les propriétés excitantes du camphre et admettre, par contre, pour cette substance, des propriétés paralysantes.

Nous fûmes donc dans l'obligation de revoir, complètement, les données bibliographiques, particulièrement depuis la mise au point de GOTTIEB, en 1923, pour voir s'il y avait possibilité de comprendre le désaccord régnant entre les deux catégories d'expérimentateurs.

c) Il résulte des travaux que nous avons consultés que, pour mettre en évidence, au laboratoire et surtout pour comprendre l'activité stimulante, favorable, du camphre, trois conditions doivent être observées. Pour nous, ces conditions n'ont pas valeur égale : la première, bien que mise en évidence depuis longtemps, nous apparaît comme un simple procédé destiné à mieux mettre en lumière l'action de la substance. Elle apporte, avec elle, comme nous le montrerons par nos propres expériences avec les camphosulfonates, un certain nombre d'inconvénients. La seconde et la troisième, bien que beaucoup moins étudiées, s'appuient sur des considérations physiologiques et pharmacodynamiques extrêmement importantes et peuvent donner lieu à des travaux qui seraient du plus grand intérêt, tant en théorie qu'en pratique. Ces conditions sont les suivantes :

1° Se placer, au laboratoire, dans les mêmes circonstances qu'en clinique et utiliser des organismes dont le système cardiaque ou respiratoire soit mis en état de déficience fonctionnelle. Cette condition expérimentale correspond évidemment au fait, heureux, souvent constaté, que le fonctionnement des organes se laisse plus facilement ramener à son état normal, équilibré, qu'il ne s'en laisse éloigner.

2° Considérer non seulement l'action directe du camphre sur un organe isolé, mais encore tenir compte des répercussions de cette action sur d'autres organes ou d'autres fonctions. En somme, considérer particulièrement l'action du camphre sur l'animal entier, et tenir compte de sa complexité, qui peut être telle, par exemple, que la circulation sanguine se trouve modifiée sans que l'on constate un changement net de la tension artérielle.

3° Tenir compte de la grandeur des doses mises en jeu, et par conséquent de la façon dont ces doses sont présentées à l'organisme, et de la rapidité avec laquelle elles sont éliminées. Ce point, sur lequel nous nous proposons de revenir dans la suite, est d'une extrême importance.

C'est ainsi, par exemple, qu'incontestable paralysant cardiaque, à doses fortes, le camphre ne peut être considéré comme excitant du cœur qu'à doses faibles.

d) Ces données préalables sur l'activité pharmacodynamique du camphre étant admises, nous avons exposé le rôle possible des dérivés d'oxydation de cette substance et nous avons présenté, toujours d'après la bibliographie, l'influence de l'isomérisation optique.

e) Nous avons alors abordé l'exposé de nos recherches expérimentales sur l'action des camphosulfonates :

Sur les trois acides camphosulfoniques théoriquement possibles α , β , π , les deux premiers ont pu être mis à notre disposition. Nous avons donc étudié et comparé entre elles les deux séries de sels, camphosulfonates α de sodium, d'éthylènediamine et de diéthylènediamine et camphosulfonates β des mêmes bases.

f) Deux séries de recherches ont été effectuées :

1° Recherche et comparaison des activités des deux séries de sels, d'une part sur le cœur de grenouille, *in situ*, inhibé au préalable par le chlorure de potassium, d'autre part sur la respiration et la pression artérielle du lapin, traité au préalable par la morphine.

2° Etude de l'influence qu'exerce la qualité des camphres droit, naturel ou racémique synthétique, produits de départ d'un même camphosulfonate β , d'une part sur l'activité de cette substance vis-à-vis du cœur de grenouille, *in situ*, sans inhibition préalable, et vis-à-vis de la respiration et de la pression artérielle du lapin non traité préalablement par la morphine, d'autre part sur la toxicité de cette substance vis-à-vis de la souris.

g) Les conclusions auxquelles nous sommes arrivés sont les suivantes :

1° En ce qui concerne la régularité des résultats, nous avons constaté la supériorité des essais effectués sur animaux ou organes normaux, par rapport à ceux effectués sur animaux ou organes ayant subi une inhibition préalable. Par la technique utilisant l'inhibition préalable, la différence de sensibilité des animaux aux agents inhibiteurs, potassium ou morphine, empêche toute comparaison ultérieure des résultats trouvés sur des cœurs différents ou sur des lapins différents. Seule reste possible, par cette technique, la comparaison des résultats obtenus dans des expériences successives sur un cœur ou sur un animal donné ; alors que, par la technique utilisant des organes ou des organismes normaux, les deux sortes de comparaison sont possibles.

2° En ce qui concerne l'activité des sels d'acides camphosulfoniques α et β , nous avons constaté, pour les deux séries de sels, la capacité de remettre en mouvement le cœur inhibé par le potassium, avec apparition d'une augmentation d'amplitude et d'un ralentisse-

ment du rythme primitif des battements ; nous avons également constaté la capacité de rétablir, passagèrement, l'activité respiratoire du lapin traité par la morphine. L'action sur la pression artérielle, bien qu'assez irrégulière, se traduit d'abord par une baisse fugace puis par une remontée qui atteint, mais dépasse assez rarement la pression existant avant traitement camphré. Nous avons vu qu'il ne fallait pas conclure de ce fait, sans autre discussion, à l'absence finale d'action.

La comparaison des résultats donnés par des essais successifs, pratiqués sur un même cœur ou sur un même lapin, n'a pas permis de constater, dans les conditions de nos expériences, de différences sensibles entre les divers camphosulfonates mis en expérience.

3° En ce qui concerne l'activité des deux échantillons d'un même sel d'acide camphosulfonique β , provenant l'un du camphre droit naturel, l'autre du camphre gauche, racémique, nous avons constaté, pour les deux substances, sur le cœur de grenouille normal, une augmentation nette de l'amplitude et une diminution nette de la fréquence. Sur le lapin normal, sous l'influence des deux substances, on note, pour la respiration, une augmentation nette de l'amplitude respiratoire, avec peu de variation du rythme et, pour la pression artérielle, les mêmes phénomènes que sur animal morphiné.

Aussi bien sur le cœur de grenouille que sur le lapin, on constate que c'est le dérivé du camphre droit qui exerce l'action la plus profonde.

4° Dans les deux séries d'expériences précédentes, les phénomènes ont été mis en évidence avec des concentrations relativement fortes, atteignant 5 et 10 % alors que, d'après les indications bibliographiques, des solutions de camphre à 1 p. 1.000 et même plus diluées, provoquent rapidement un blocage du cœur. Il semble donc que la sulfonation atténue l'action paralysante qui caractérise le camphre à haute concentration.

5° En ce qui concerne la toxicité, sur la souris, des deux échantillons d'un même sel d'acide camphosulfonique β , celui qui provient de camphre synthétique racémique est légèrement plus toxique que celui qui provient du camphre naturel droit.

Les deux dérivés camphrés semblent présenter une toxicité plus petite que celle du camphre lui-même.

Jean RÉGNIER,

Professeur à la Faculté
de Pharmacie de Paris.

Suzanne LAMBIN,

Docteur ès Sciences,
Assistant à la Faculté de Pharmacie.

(Travail du Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré,
à Boulogne-sur-Seine.)

Sur quelques propriétés pharmacodynamiques du manganèse.

Les travaux relatifs à l'étude pharmacodynamique du manganèse sont anciens et nombreux car depuis les premières expériences de GMELIN, en 1824, bien des auteurs ont envisagé à leur tour l'action de ce métal sur l'organisme animal. Cependant plusieurs incertitudes, voire même des contradictions, persistent sur cette question et légitimement, croyons-nous, les expériences que nous avons faites et que nous allons brièvement rapporter (¹).

I. — ACTION SUR LES LARVES DE BATRACIENS

1° *Détermination de la dose toxique.* — Les expériences sont effectuées sur des larves de Batraciens (*Rana temporaria*) provenant de la même ponte, âgées de quatre semaines environ et ne présentant encore aucun phénomène de métamorphose.

Une solution de chlorure de manganèse à 1 p. 300 dans l'eau de ville produit la mort des têtards en vingt-cinq heures et demi en moyenne ; à 1 p. 1.000, mort en cinquante heures ; à 1 p. 2.500, mort en cent vingt-cinq heures ; à 1 p. 5.000, mort en deux cent soixante-douze heures.

On peut donc dire qu'à ces doses, il y a proportionnalité quasi absolue entre la concentration de la solution et le temps de survie de l'animal. A partir de 1 p. 10.000, les solutions de Cl_2Mn , tout en étant certainement peu favorables au développement de l'animal, ne peuvent cependant pas être considérées comme toxiques à proprement parler.

2° *Influence sur la croissance pondérale.* — Une série de larves de Batraciens provenant de la même ponte et âgées de deux semaines environ est répartie par groupes de 10 dans des bocaux de forme identique soumis à un éclairage égal. Chaque bocal renferme 500 cm³ d'eau de ville et la nourriture des animaux est constituée par des particules de jaune d'œuf desséché à l'étuve à 40° et des fragments verts de végétaux. L'eau des bacs est changée tous les jours pour éviter le développement des moisissures et l'apparition de phénomènes de fermentation.

Expérience : 1^{er} lot (témoin), eau de ville pure ; les 2^e, 3^e, 4^e et 5^e

1. Pour la bibliographie, les détails expérimentaux et une interprétation plus détaillée des résultats, nous prions le lecteur de se reporter à la Thèse de Doctorat en pharmacie, actuellement sous presse, de l'un d'entre nous (Maurice THONIER, 1941). Nous exprimons également nos remerciements à M. le professeur P. DOBEL et à M. le professeur A. SCHWARTZ pour l'intérêt agissant qu'ils ont porté à ce travail.

lots : solutions de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ dans l'eau de ville respectivement à 1 p. 1.000.000, 1 p. 100.000, 1 p. 50.000 et 1 p. 10.000. Les pesées des animaux de chaque lot ont été effectuées les 22 avril 1941, 2 mai 1941 et 13 mai 1941, c'est-à-dire respectivement les premier, dixième et vingtième jours de l'expérience. Les résultats, ramenés à un poids initial de 100, sont rassemblés dans le tableau suivant :

LOT	$\text{Cl}_2 \text{ Mn}$	1 ^{er} JOUR	10 ^e JOUR	20 ^e JOUR
Premier	0	100	133	165
Deuxième	1/1.000.000	—	176	161
Troisième	1/ 100.000	—	127	139
Quatrième	1/ 50.000	—	127	152
Cinquième	1/ 10.000	—	121	116

Nous voyons donc que, mis à part les résultats de la troisième pesée, qui a été opérée d'une façon trop tardive (le jour même où les phénomènes de métamorphose commençaient à se déclancher) le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ exerce une influence favorable à la dilution de 1 p. 1.000.000, influence qui devient défavorable pour des concentrations supérieures.

3° *Influence sur la morphogénèse.* — L'apparition des différents phénomènes de la croissance morphogène a été appréciée de la façon suivante : i. apparition des pattes postérieures ; ii. apparition des pattes antérieures ; iii. régression de la queue ; iv. remplacement de la respiration branchiale par la respiration pulmonaire et mort de l'animal par asphyxie. Nos observations montrent que l'apparition de ces phénomènes est très nettement favorisée par le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 1.000.000, un peu moins par le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 100.000 et retardée par le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 50.000 et surtout par le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 10.000. Ainsi, le vingtième jour de l'expérience, on note 2 animaux au stade i dans le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 1.000.000, aucun dans les autres solutions. Le vingt-neuvième jour les 10 têtards plongés dans le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 1.000.000 possèdent tous leurs pattes postérieures ; il y en a 9 dans le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 100.000, 8 dans l'eau de ville pure, 7 dans le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 50.000 et 1 dans le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 10.000. De même, le quarante-deuxième jour, il y a apparition du stade ii de métamorphose dans le flacon au $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 1.000.000 alors que tous les animaux n'ont pas encore atteint le stade i dans les autres bocaux, sauf le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 100.000. De même encore, le quarante-septième jour, 2 têtards ont subi leur transformation totale dans le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à 1 p. 1.000.000, alors qu'aucun animal n'est encore arrivé au stade ii dans les autres bocaux.

Donc, action très favorisante du $Cl_2 Mn$ à 1 p. 1.000.000 sur la croissance morphogène des larves de Batraciens.

II. — ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

L'action hypotensive qu'exercent les sels simples de manganèse lorsqu'ils sont administrés, même à faible dose, en injection intra-veineuse, est connue, tout au moins dans les grandes lignes, depuis fort longtemps.

Déjà en 1858, HOPPE (phénomènes confirmés par MERTI et LUCHSINGER, 1882), avait signalé que des doses minimales paraissaient augmenter la fréquence et la puissance des battements cardiaques. LASCHKEWITZ (1866), MERTI et LUCHSINGER (1882), DEBIERRE (1885) notent que des doses moyennes et des doses faibles produisent un ralentissement, voire un arrêt, des battements cardiaques avec chute de la pression artérielle. Chaque injection de dose moyenne provoque une chute de pression passagère due à l'action cardiovasculaire du sel de manganèse. Cette chute ne tarde pas à être suivie d'une ascension qui tend à faire récupérer à la pression sa valeur initiale. Sous l'influence d'injections répétées de doses moyennes il n'y a plus de phase ascensionnelle et la pression se maintient à une valeur basse. De nouvelles injections, ou l'injection de doses fortes provoquent des convulsions qui entraînent une élévation brusque et temporaire suivie d'une chute brusque et définitive. HENDRYCH et ESCOBAR-BORDOY ont encore donné en 1935 une description analogue.

L'interprétation, proposée par les auteurs, de ces phénomènes paraît assez confuse ; pour KOBERT, les convulsions sont d'origine corticale, puis les centres bulbaires sont tour à tour paralysés, centre respiratoire d'abord, centres vaso-moteurs ensuite. Si on effectue la respiration artificielle, l'animal peut continuer à vivre, mais l'action toxique du métal se poursuit et s'exerce alors sur les ganglions cardiaques, d'où arrêt du cœur. Après la mort, les muscles du tronc sont encore excitables. Avec MERTI et LUCHSINGER, KOBERT admet donc comme phénomène primordial une paralysie passagère puis durable des centres bulbaires. Mais pour lui, le centre respiratoire est toujours atteint avant les centres vaso-moteurs, et on note un arrêt respiratoire alors que le cœur bat encore et c'est l'asphyxie correspondante qui entraînerait la mort de l'animal (2). Par contre, pour CERVINKA (1929), si, chez le chien, l'arrêt de la respiration peut précéder la mort de l'animal, chez le lapin c'est d'abord l'appareil vaso-

2. Il est à noter que les expériences de KOBERT ont été faites dans des conditions très particulières : injection sous-cutanée, animal curarisé, vagotomisé et soumis à la respiration artificielle.

moteur qui est paralysé ; l'animal est bien finalement frappé d'asphyxie, mais il semble que ce soit là une conséquence de la paralysie de l'appareil circulatoire (3).

C'est pour essayer, à notre tour, d'expliquer le mécanisme de cette action hypotensive que nous avons effectué les expériences dont voici les principaux résultats :

I. *Sur le chien normal.* 1° a) L'injection intraveineuse de 5 milligr.,32 de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ par kilogramme produit, après une légère hypertension fugace, une hypotension durable (de 13 à 7 cm. de Hg.) en une dizaine de minutes.

b) L'injection intraveineuse de 10 milligr.,64 de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ par kilogramme produit, après une légère hypertension très fugace, une hypotension (de 13 à 7 cm. de Hg) atteinte dès la fin de la première minute et se maintenant sensiblement telle pendant une douzaine de minutes, pour tendre à remonter ensuite très lentement vers la normale.

c) A la dose de 53 milligr.,20 de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ par kilogramme, hypotension brutale avec effondrement total en une vingtaine de secondes de la tension artérielle, mais persistance des mouvements respiratoires pendant quarante-cinq secondes après la disparition des systoles.

2° La prise d'électrocardiogrammes en D₁ et en D_{II}, faite comparativement sur l'animal normal avant l'injection de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ et dès les premières minutes de la phase hypotensive déterminée par cette injection, ne montre aucun phénomène particulier si ce n'est une augmentation de la fréquence et un raccourcissement de l'espace P-R moins marqué que ne le ferait supposer l'augmentation de fréquence correspondant.

En d'autres termes, l'effet dromotrope positif exercé dans ces conditions par le $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ est moins marqué que l'effet chronotrope positif concomitant.

II. *Sur le chien vagotomisé*, dont les deux nerfs pneumogastriques ont été coupés au niveau du cou, l'injection intraveineuse de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ à la dose de 10 milligr.,64 par kilogramme produit son hypotension habituelle de 6 cm. de Hg, mais celle-ci, contrairement à ce qui se passe chez le chien normal, est excessivement brève (dix-huit secondes environ) ; il ne tarde pas à lui faire suite une hypertension considérable (17 cm.,5 de Hg) accompagnée d'une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et en somme, très analogue comme valeur et comme durée, à celle que l'on obtiendrait en injectant 1/100^e de milligr. d'adrénaline par kilogramme d'animal. Nous rapprochons cette grosse réaction hypertensive des poussées hypertensives très brèves (correspondant à 2 ou 3 systoles tout au plus) mais

3. CERVINKA a opéré non pas avec du chlorure de manganèse pur, mais mélangé à du thiosulfate de sodium.

très marquées (4 à 5 cm. de Hg.) que l'on note toutes les vingt secondes environ pendant la longue phase hypotensive produite par la même dose de Mn chez le chien normal.

III. *Sur le chien soumis à la respiration artificielle* (132 cm³ d'air par kilo-minute) et dont le thorax a été ouvert, le Cl₂ Mn à la dose de 10 milligr.,64 produit une hypotension excessivement marquée (de 16 à 1 cm.,5 de Hg), mais passagère (dix secondes) encadrée entre une descente progressive et une remontée assez rapide (vingt-cinq secondes) ; la diminution d'amplitude des battements auriculaires et ventriculaires (et même leur arrêt pendant la période d'hypotension maximale) est exactement synchrone de la phase hypotensive et ne persiste pas après elle.

IV. *Sur le chat normal uréthanisé*, une injection intraveineuse de Cl₂ Mn (14, 18 milligr. par kilogramme) pratiquée dans la fémorale détermine, après une légère phase hypertensive, une hypotension marquée qui s'accompagne d'une augmentation d'amplitude et d'un ralentissement des mouvements respiratoires et d'une diminution du volume de la rate. A cette phase hypotensive fait suite un acheminement vers la pression normale, avec retour de la rate à son volume primitif et reprise presque normale des mouvements respiratoires. Mais cette tension normale n'est pas atteinte que la pression rediminue à nouveau, que le volume de la rate fait de même et que les mouvements respiratoires augmentent une deuxième fois d'amplitude. Puis, tandis que les mouvements respiratoires commencent à s'effacer et à devenir de plus en plus superficiels pour disparaître complètement, on voit se produire une phase hypertensive très marquée, faisant penser peut-être à une décharge d'adrénaline, à la suite de laquelle apparaît une bradycardie excessivement accentuée, qui va en augmentant de plus en plus jusqu'à la disparition totale des systoles six minutes 45 secondes après celle des mouvements respiratoires.

Conclusions. — Après avoir confirmé l'action hypotensive de Cl₂ Mn, signalée précédemment par tous les auteurs, nous croyons, pour tenter d'interpréter le mécanisme de cette hypotension, pouvoir nous appuyer sur les faits suivants :

1° L'effet hypotensif déterminé sur le chien en respiration artificielle par l'injection intraveineuse de Cl₂ Mn (10 milligr.,64 par kilogramme) s'accompagne d'une modification considérable des battements cardiaques (bradycardie, diminution de l'amplitude, arrêt quelques secondes en diastole). A cette dose et dans nos conditions expérimentales, ces phénomènes apparaissent entièrement réversibles, sont rigoureusement synchrones à l'hypotension et ne persistent pas lorsque celle-ci a cessé.

2° Au cours de cette même phase hypotensive chez le chien chloralosé normal, l'examen des électrocardiogrammes pratiqué en D_r et en D_n ne montre aucun phénomène pathologique, si ce n'est un effet dromotrope positif moins intense que l'effet chronotrope positif, d'où en d'autres termes, un allongement *relatif* de l'espace P-R.

3° L'effet hypotensif se trouve considérablement modifié après section des deux nerfs vagues, étant alors en partie remplacé par une phase hypertensive marquée.

4° Sur l'animal normal ou bivagotomisé après injection d'une dose mortelle de Cl₂ Mn nous avons toujours observé que les mouvements respiratoires persistaient quelques instants après la cessation des systoles.

5° Nous avons noté, mais cette fois-ci, sur le chat uréthanisé, que la phase hypotensive s'accompagnait d'une contraction de la rate et qu'à la phase mortelle les mouvements respiratoires cessent bien avant les battements cardiaques.

En définitive, sans nier la participation des phénomènes vasomoteurs dans l'hypotension due au manganèse, nous mettons en évidence le rôle du muscle cardiaque et de son innervation vagale.

III. — ACTION SUR LES ORGANES ISOLÉS.

A. Organes sans contractions spontanées.

Muscle dorsal énérvé de sangsue. — A des concentrations inférieures à 1 p. 10.000 laissées en contact pendant six minutes aucune action apparente ; entre 1 p. 8.000 et 1 p. 5.000 antagonisme non réversible vis-à-vis de l'acétylcholine à 1 p. 200.000 agissant pendant trois minutes ; à 1 p. 2.000 on obtient la contraction du muscle.

Rectus abdominalis de grenouille. — A des concentrations voisines de 1 p. 8.000 agissant pendant six minutes, antagonisme à la fois total et réversible vis-à-vis de l'acétylcholine à 1 p. 200.000 laissée en contact pendant trois minutes. A des concentrations inférieures de Cl₂ Mn ou bien il n'y a pas d'antagonisme ou celui-ci n'apparaît, de façon paradoxale, qu'après lavages de la préparation.

B. Organes battant rythmiquement.

Ventricule isolé de Helix pomatia. — Cl₂ Mn à 1 p. 2.000 détermine un abaissement de la ligne des diastoles et de la bradycardie. L'arrêt complet se produit à partir de 1 p. 650. Le phénomène est réversible.

Cœur isolé de grenouille (perfusé suivant la méthode de STRAUB). — L'action des sels de manganèse sur le cœur de grenouille a déjà

été envisagée par un certain nombre d'auteurs, notamment HARNACK (1874) et ROBERT (1883). On observe tout au début une courte accélération du rythme, puis il y a bientôt arrêt des systoles ; le muscle cardiaque qui, à ce moment répond encore aux excitations mécaniques ou médicamenteuses (camphre et physostigmine), peut à son tour, mais beaucoup plus tard, devenir inexcitable. Ces résultats ne sont pas empêchés par addition préalable d'atropine. L'arrêt du cœur se produirait en diastole sur une préparation isolée et « in situ » dans un état intermédiaire entre diastole et systole (RICHEL 1882).

Ces données ont été confirmées par CALIÈRE (1928) qui a constaté aussi des troubles très nets de la conduction se traduisant par l'apparition de « groupes », de la bradycardie, des arrêts temporaires en diastole ; la contractilité n'étant pas encore touchée à ce stade (5 milligr. de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ pour un animal). Il a observé les mêmes phénomènes sur le cœur isolé (appareil de WILLIAMS) ; l'organe étant plongé dans une solution de 1 à 2 p. 100. CREMER et SCHWEITZER en 1930, confirment à leur tour ces résultats et soulignent qu'ils ne sont pas d'origine vagale. SCHUSTER (1925) a indiqué comme dose limite d'action sur le cœur isolé une dilution de 1 p. 10.000 ; à la concentration de 1 p. 1.000 il y a arrêt du cœur. DODEL et MAINO en 1933 notent que l'injection dans les sacs lymphatiques de *Rana temporaria* de 10 milligr. de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ amène, au bout de quelques secondes un ralentissement de plus de moitié du rythme avec allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire. A la dose de 20 milligr. on assiste à l'arrêt du cœur en diastole au bout de quelques minutes. Enfin, HENDRYCH et ESCOBAR-BORDOY, en 1935, montrent que tous les sels de Mn exercent sur le cœur de grenouille une action paralysante, les sels complexes se montrant un peu moins actifs que les sels simples.

Nous avons repris, à notre tour, une étude analogue de la façon suivante :

1° Nous avons étudié l'action du manganèse sur le cœur isolé de la grenouille dans des conditions nous permettant de faire agir directement le poison sur le ventricule et par diffusion plus lente sur les oreillettes et le sinus (4). Nous avons observé que les doses de manganèse susceptibles de produire un effet sur le cœur provoquent toujours une dépression des quatre propriétés fondamentales du muscle cardiaque : contractilité, excitabilité, conductibilité et automatisme. La dose limite efficace est de 1 p. 1.700 de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$. En

4. Dans le cas où le cœur est arrêté en diastole par le poison, il y a possibilité d'intoxication directe des oreillettes et du sinus par le reflux du liquide ventriculaire dans les oreillettes et son écoulement à la surface externe du cœur (méthode de STRAUB).

effet, nous constatons un abaissement de la hauteur des systoles et une augmentation de l'intervalle auriculo-ventriculaire, l'absence de réponse à une excitation électrique préalablement efficace et enfin, en ce qui concerne l'automatisme, le ralentissement du rythme cardiaque observé dans toutes nos expériences permet de conclure à une diminution de la vitesse de formation des excitations au sinus.

2° L'action sur la conduction appelle, en outre, les remarques suivantes : le ralentissement de la conduction a eu pour effet la formation de groupes, trouble précédant habituellement le phénomène bien connu du dédoublement du rythme qui, toutefois ne s'est pas produit ici.

3° En ce qui concerne les modifications de l'ordre de succession des contractions cardiaques on peut en conclure que dans ce cas, l'excitation conditionnant l'automatisme cardiaque, s'est temporairement déplacée du sinus vers le ventricule.

4° Le fait que le cœur, sous l'influence de doses suffisantes de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ (1 p. 850) pour l'arrêter en diastole, reste néanmoins excitable et que d'autre part, les oreillettes continuent, dans ces conditions, à battre, prouve que le phénomène est dû non à une paralysie du muscle, mais à un arrêt de la conduction auriculo-ventriculaire (5). La toxicité du manganèse, toutes choses égales par ailleurs est donc relativement plus élevée pour la conduction que pour les autres propriétés du muscle cardiaque. Ce qui est d'ailleurs le cas de nombreux autres poisons comme l'ont montré notamment les recherches de PICK et FRÖHLICH (1915).

5° Tous ces phénomènes de dépression cardiaque ne relèvent pas d'une influence éventuelle du vague comme le prouve leur persistance malgré une application d'atropine sur le cœur à une dose suffisante pour paralyser le vague.

6° Pour des concentrations de $\text{Cl}_2 \text{ Mn}$ inférieures à 1 p. 850 (provoquant l'arrêt du cœur), il y a, après lavages répétés, réversibilité complète des phénomènes dus à l'action toxique du manganèse sur le cœur.

Intestin isolé de cobaye. — Le chlorure de manganèse cristallisé à 4 H_2O et à la concentration de 1 p. 10.000 produit de façon constante sur l'intestin isolé de cobaye une chute du tonus ainsi qu'une diminution de l'amplitude et de la fréquence des battements. A cette concentration, il y a, après lavages, réversibilité complète des phénomènes qui, par ailleurs, ne sont pas empêchés par l'atropine agissant à la dilution de 1 p. 100.000 pendant trois minutes avant l'addition du manganèse.

5. Des doses plus élevées peuvent, bien entendu, paralyser entièrement le muscle cardiaque.

A la dose de 1 p. 5.000 le $\text{Cl}_2 \text{Mn}$, 4 H_2O exerce une action antagoniste nette vis-à-vis de l'acétylcholine à 1 p. 10.000.000 ; cet antagonisme disparaît encore après lavages, il est donc lui aussi réversible.

Sur une préparation étalonnée à l'adrénaline à 1 p. 20.000.000 et soumise, après lavage et retour à l'état initial, à l'action du $\text{Cl}_2 \text{Mn}$, 4 H_2O à 1 p. 5.000 l'addition d'adrénaline (à la dose précédente) ne produit aucune accentuation des phénomènes d'inhibition exercés par le manganèse.

La conclusion essentielle qui semble se dégager de cette troisième série d'expériences, c'est l'action *dépressive* exercée par le $\text{Cl}_2 \text{Mn}$ quel que soit, pour ainsi dire, l'organe isolé sur lequel on le fasse agir (exception faite cependant pour le muscle énérvé de sangsue qui est contracturé par le $\text{Cl}_2 \text{Mn}$ à 1 p. 2.000). Il ne s'agit donc pas, comme pour les substances sympathico- ou vagomimétiques d'une action tantôt dépressive et tantôt tonique suivant la nature de l'organe considéré, mais d'une action presque constamment dépressive. Le mécanisme de cette action paraît donc, fort vraisemblablement de siège musculaire, d'autant plus qu'elle persiste après atropinisation d'un organe tel que le cœur isolé de grenouille.

Enfin, nous soulignons l'antagonisme exercé par le $\text{Cl}_2 \text{Mn}$, dans les conditions que nous avons décrites, vis-à-vis de l'acétylcholine en présence du *Rectus abdominalis* de grenouille, du muscle dorsal énérvé de sangsue et de l'intestin de cobaye.

Gaston DASTUGUE,

Maurice THONIER.

(Laboratoire de Physiologie de l'Ecole mixte de Médecine
et de Pharmacie de Clermont-Ferrand.)

Recherches sur les « Erythrophleum ».

2^e mémoire : Les « Erythrophleum » de l'Afrique occidentale.

I. — ETUDE BOTANIQUE.

Nous avons déjà exposé, en 1940, dans ce même *Bulletin* [6] les résultats des essais préliminaires effectués sur divers *Erythrophleum* ; par la suite, ces recherches ont été plus particulièrement approfondies pour les espèces de l'Afrique occidentale (¹). L'étude a porté sur

1. Pour de plus amples détails sur ces recherches brièvement exposées ici, nous renvoyons à la thèse de l'un de nous [10].

11 échantillons provenant du Sénégal, de la Guinée française, de l'Oubangui-Tchad, de la Côte d'Ivoire et du Dahomey ; comme on le verra, l'examen tant morphologique qu'histologique a permis de rapporter tous ces échantillons soit à *E. guineense* G. Don, soit à *E. ivorens* A. Chev.

Le genre *Erythrophleum*, créé en 1816 par le botaniste suédois AFZELIUS, et rangé maintenant dans les Césalpinées, comprend actuellement 8 à 10 espèces des régions tropicales ou subtropicales. Pour ce qui est des espèces africaines, en dehors d'*E. Coumunga* Baill. de Madagascar et d'*E. lasianthum* Corbish spécial à l'Afrique du Sud, il faut signaler *E. guineense* G. Don, espèce la première décrite (1832), *E. ivorens* A. Chev. 1909 (= *E. micranthum* Harms, 1911), *E. africanum* Harms (= *E. pubistamineum* Hennings) et *E. Le Testui* A. Chev. Quant aux espèces *E. Dinklagei* Taub., *E. gabunense* Taub., *E. purpurascens* A. Chev., elles n'ont pas été conservées et sont actuellement rapportées à d'autres genres [3]. Les deux principales espèces, d'ailleurs quelquefois confondues et dont il semble exister plusieurs variétés, sont *E. guineense* et *E. ivorens* ; *E. africanum*, qui se distingue de ces dernières notamment par ses folioles plus petites, arrondies ou émarginées au sommet, est moins fréquent. Il en est de même d'*E. Le Testui*, encore incomplètement connu, surtout remarquable par les aiguillons que l'on observe vers la base de son tronc.

L'*E. guineense* G. Don, décrit en particulier par L. PLANCHON [9], AUBRÉVILLE [1], est un grand arbre de la forêt tropicale, à feuilles composées bipennées ; les folioles, alternes, au nombre de 6 à 12 paires, sont papyracées, vert clair ou vert brunâtre, asymétriques, arrondies à la base et acuminées au sommet. Les fleurs, blanc jaunâtre, petites (4 à 5 mm.) ont 10 étamines libres et un ovaire uniloculaire, multiovulé. La gousse est noirâtre, ligneuse ; elle renferme 4 à 10 graines attachées par un long funicule.

L'écorce, qui est la partie que l'on rencontre dans les collections de Matière médicale, a été décrite par d'assez nombreux auteurs, en particulier, par G. PLANCHON et COLLIN [8], et surtout par L. PLANCHON [9]. Elle est en général assez épaisse (1 cm. environ), à surface externe rugueuse, d'un brun rouge avec des plaques de périoderme gris-pâle. En section transversale, elle présente des points blanc jaunâtre (paquets de fibres) alignés sur 4 à 5 rangées concentriques dans les grosses écorces ; chez les échantillons jeunes, on trouve à l'extérieur de ces paquets une ligne blanche, continue, qui correspond à la zone scléreuse péricyclique.

Quant à l'espèce *E. ivorens*, étant donnée sa ressemblance avec la précédente, elle a souvent été confondue avec elle. Elle fut individualisée, en 1909, par le savant explorateur A. CHEVALIER [2]. D'après

AUBRÉVILLE [1], son aire de dispersion est assez différente de celle d'*E. guineense* : elle s'étend plus au Sud et à l'Est (Côte d'Ivoire, Dahomey, Cameroun). Le port de l'arbre est à peu près identique, mais les folioles sont elliptiques, subsymétriques, noircissant par dessiccation. Les fleurs sont très petites (3 mm.), rougeâtres, les gousses sont parcheminées. L'écorce est, en général, moins épaisse que celle d'*E. guineense*, à surface externe presque lisse, de couleur gris cendré, présentant des plaques irrégulières rouge foncé par suite de l'exfoliation d'un rhytidome mince. Malheureusement, les différences entre ces deux espèces ne sont pas toujours aussi nettes ; il semble exister des variétés à caractères intermédiaires et, surtout en l'absence d'herbiers bien conservés et de fleurs, la distinction est parfois difficile.

Pour l'identification des 11 échantillons examinés, il a été fait appel non seulement aux caractères extérieurs, mais aussi aux caractères histologiques. Dans certains cas, nous avons eu recours à l'obligeante compétence de M. le professeur A. CHEVALIER, membre de l'Institut et de M. R. PORTÈRES, ingénieur d'Agronomie et d'Agriculture coloniales.

A. CARACTÈRES EXTÉRIEURS : *Echantillon* n° 1 dénommé « Tali », provenant de Biguona (Casamance) [Mission LAFFITTE]. Il est constitué par des écorces, des folioles, des fruits ainsi qu'un échantillon d'herbier comprenant des rameaux feuillés. Les folioles sont de coloration vert olive, à limbe ovale, acuminées au sommet, dissymétriques à la base ; la nervure médiane est relativement fine ; vue à la loupe, elle est velue ; les nervures secondaires sont nombreuses (12 à 14 paires) d'abord parallèles, puis s'incurvent en arrivant vers le milieu du limbe. Le fruit est bivalve, très aplati, ligneux ; il contient 5 à 7 graines ovales.

L'écorce est constituée par de petits fragments assez épais (12 mm.), la surface externe est rugueuse, gris rougeâtre, fissurée, la surface interne est brun rouge.

Echantillon n° 2. « Tali blanc ». Mamou [Guinée française] (Mission LAFFITTE). Il ne comprend que des écorces et des folioles. Celles-ci, vert brunâtre, sont un peu moins grandes que dans l'échantillon précédent ; la nervure médiane est velue. L'écorce est plus épaisse (14 mm.), à surface externe gris blanchâtre, très écailleuse, la surface interne est brun noirâtre.

Echantillon n° 3. « Tali noir ». Même provenance. Les folioles, analogues à celles des échantillons précédents, sont cependant un peu plus petites, la nervure médiane est velue. L'écorce possède à peu près la même épaisseur, mais elle est brun rougeâtre extérieurement, rouge foncé aux endroits desquamés.

Echantillon n° 4. « Tali ». Fort-Archambault (A. E. F.). Il ne comprend que quelques fruits et des écorces. Celles-ci, un peu vermoulues, se présentent en morceaux allongés, à surface externe écailleuse, brun chocolat. Les gousses et les graines sont plus grosses que dans les échantillons précédents.

Echantillon n° 5. « Kolo-Kolo ». Abidjan (Côte d'Ivoire). Il ne comporte que de grosses écorces à surface très écailleuse, de couleur brune.

Echantillon n° 6. Dimbokro (Côte d'Ivoire). Il est constitué par des écorces et une planche d'herbier (rameaux avec feuilles et fruits). Les folioles ont un aspect particulier : vert brunâtre, de petite taille, ovales, à limbe presque symétrique ; cependant la nervure médiane est velue. Le fruit est ligneux, étranglé en son milieu. Les écorces, peu épaisses (8 mm.), ont une surface externe brun chocolat, verruqueuse.

Bien qu'envoyé au laboratoire comme *E. africanum*, cet échantillon a été rapporté (comme les 5 précédents) à *E. guineense* dont il ne serait, d'après M. le professeur A. CHEVALIER, qu'une variété.

Echantillon n° 7. Environs de Dimbokro. Il comprend des écorces et des planches d'herbier (rameaux avec feuilles et fleurs). Les folioles sont ici lancéolées, symétriques, vert noirâtre et la nervure médiane est glabre, les nervures secondaires peu nombreuses. Les fleurs sont rougeâtres, petites (3 mm.) ; à la loupe, on distingue nettement le calice à 5 lobes aigus et les pétales velus extérieurement. Les écorces se présentent en fragments assez épais (10 mm.), à surface externe écailleuse, gris argenté avec quelques plaques rouge foncé aux endroits desquamés ; le suber est assez épais ; la surface interne est brun rouge.

Echantillon n° 8. Même provenance. Il ne comporte que des écorces et un herbier (rameaux, feuilles). Les folioles sont lancéolées, noirâtres, à nervure médiane glabre. Les écorces, un peu plus épaisses (12 mm.), ont un aspect analogue à celui de l'échantillon précédent.

Echantillon n° 9. Port-Bouet (Côte d'Ivoire). Il comprend des écorces et des rameaux avec feuilles et fruits. Les folioles, vert brunâtre, ont un limbe légèrement asymétrique à la base. Les fruits, brun chocolat, possèdent un péricarpe assez mince, parcheminé. Les écorces sont voisines de celles des échantillons 7 et 8, mais à surface externe plus lisse.

Echantillon n° 10. Même provenance. Il est uniquement constitué par des écorces, analogues aux précédentes, mais dont la face externe est légèrement verruqueuse.

Echantillon n° 11. « Adité » (Dahomey). Il comprend des écorces et des planches d'herbier (rameaux avec feuille et fruits). Les folioles sont larges, acuminées, subsymétriques, à nervures secondaires nombreuses (10 à 12 paires). D'après notre correspondant, les fleurs sont

rougeâtres. Le fruit possède une paroi mince, d'aspect velouté, brun rougeâtre. L'écorce est peu épaisse (8 mm.), presque lisse, gris argenté laissant apercevoir par place des zones rouge foncé.

Ainsi, d'après la morphologie externe, et malgré quelques différences de détail, il semble donc que les 6 premiers échantillons doivent être rapportés à *E. guineense* et les 5 derniers à *E. ivorens*.

B. HISTOLOGIE. — Il était intéressant de confirmer, si possible, ces déterminations par un examen histologique. Pour ce qui est d'*E. guineense*, ses caractères anatomiques ont été déjà décrits par MOELLER [5], G. PLANCHON et COLLIN [8], MAPLETHORPE [4] et surtout L. PLANCHON [9] ; l'histologie du bois a été étudiée en 1921, par M. le professeur EM. PERROT [7].

Ayant retrouvé, en général, la structure déjà signalée par ces auteurs, nous n'insisterons pas sur cette espèce et nous ne signalerons que quelques particularités des échantillons examinés. Par contre, quelques détails seront donnés pour *E. ivorens*, espèce non encore étudiée au point de vue histologique, tout au moins à notre connaissance.

Echantillon n° 1 (rapporté à *E. guineense*). *Pétiole* : la section est sensiblement triangulaire ; on distingue, sur l'épiderme, quelques poils tecteurs unicellulaires et, dans le parenchyme cortical, quelques cellules scléreuses. Le système libéro-ligneux, de section triangulaire, est entouré de fibres péricycliques ; vers la face supérieure, on aperçoit deux faisceaux libéro-ligneux supplémentaires.

Folioles : La section est plan-convexe ; le système libéro-ligneux comprend un arc normal très recourbé, dont les deux extrémités aboutissent à celles d'un petit arc à orientation inverse, ou, dans d'autres échantillons, à deux petits arcs plus ou moins soudés latéralement ; le tout est limité extérieurement par un anneau péricyclique scléreux. Le parenchyme médullaire comporte vers le centre un amas de sclérenchyme. Sur l'épiderme inférieur, on trouve quelques poils tecteurs unicellulaires. Le limbe présente une structure normale à parenchyme hétérogène asymétrique.

Tige (échantillon d'environ 1 cm. de diamètre). On peut observer, de l'extérieur vers l'intérieur : un suber mince, quelques assises de phelloderme, un parenchyme cortical peu épais contenant des cellules scléreuses, puis un péricycle sclérifié, hétérogène, constitué par des amas de fibres alternant avec de grosses cellules scléreuses canaliculées. L'anneau libéro-ligneux ne présente aucune particularité notable ; la moelle est lignifiée et renferme des cellules scléreuses, tantôt isolées, tantôt groupées en petits amas.

Ecorce. Celle-ci se caractérise surtout par l'existence de plusieurs

assises subéro-phellodermiques situées dans le parenchyme cortical et même dans la partie externe du liber ; ces assises sont discontinues et plus ou moins obliques. A l'extérieur, on distingue des plaques épaisses de suber, s'interrompant par places et mettant à nu un phelloderme à parois minces renfermant par endroits des paquets de fibres. Par suite d'exfoliation, due à la formation d'un suber profond, la zone péri-cyclique a disparu à certains endroits. La portion interne du liber est constituée par des cellules à parois minces entrecoupées de tissu écrasé et d'amas de fibres ; les rayons médullaires sont bi- ou trisériés.

Donc, dans l'ensemble, cet échantillon présente bien les caractères

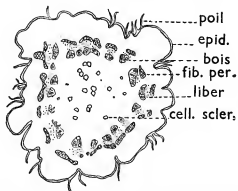


FIG. 4. — *Erythrophleum guineense* G. Don (var. à petites folioles).

Section transversale schématique du pétiole.

Epid., épiderme; fib. pér., fibres péri-cycliques; cell. sclér., cellules scléreuses.
(Gross. : 40 diamètres.)

de l'*E. guineense*, décrit par divers auteurs et en particulier par L. PLANCHON [9].

Les échantillons 2, 3 et 4 ont une structure à peu près identique ; signalons cependant que le pétiole du n° 2 présente une section transversale plus arrondie, les cellules scléreuses du parenchyme cortical sont en moins grande quantité ; par contre, dans le pétiole n° 3 les sclérites sont abondantes et nous n'avons pas trouvé de poils tecteurs ; dans les écorces 3 et 4, il y a persistance de la zone péri-cyclique.

Quant à l'échantillon n° 6, envoyé au laboratoire comme *E. africanum*, il ne présente que quelques différences de détail : système libéro-ligneux du pétiole plus fragmenté (fig. 1) que celui des échantillons précédents, arcs libéro-ligneux plus irréguliers, suber de l'écorce plus régulier, zone péri-cyclique persistante, mais dans l'ensemble sa structure anatomique est très voisine de celle de l'*E. gui-*

neense type, ce qui confirme la détermination faite par M. le professeur A. CHEVALIER.

Echantillon n° 7. — Nous le prendrons comme type d'*E. ivoreuse*,

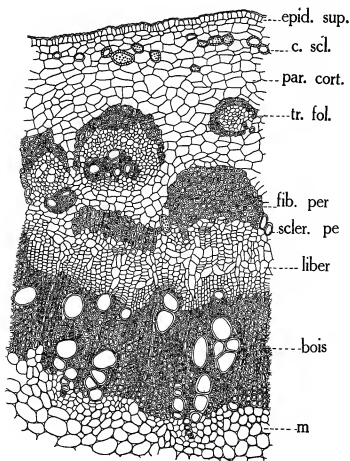


FIG. 2. — *Erythrophleum ivorenses* A. Chev. (coupe transversale du pétiole). Epid., épiderme; c. scl., cellule scléreuse; par. cort., parenchyme cortical; tr. fol., trace foliaire; fib. pér., fibres péri-cycliques; sclér. pér., sclérenchyme péri-cyclique; m., moelle. (Gross. : 200 diamètres.)

car c'est celui pour lequel les échantillons d'herbier, étant les plus complets et le plus caractéristiques, ont permis une identification certaine.

Pétiole. La section est à peu près circulaire ; il n'y a pas de poils tecteurs ; le parenchyme cortical renferme de très nombreuses cellules scléreuses (fig. 2) ; le système libéro-ligneux forme un anneau

continu légèrement comprimé à la face supérieure ; il est entouré d'amas de fibres péricycliques.

Folioles de section plan convexe. L'épiderme inférieur est glabre. Le système libéro-ligneux offre un aspect assez particulier (fig. 3) : il est constitué à la partie inférieure par un arc à orientation normale et à la partie supérieure, par deux petits arcs à orientation inverse et à bois peu développé. La zone péricyclique, sclérifiée, forme un anneau continu qui s'invagine jusqu'à la moelle entre les deux arcs supérieurs. Le parenchyme médullaire est fortement sclérifié. Rien de particulier au niveau du limbe.

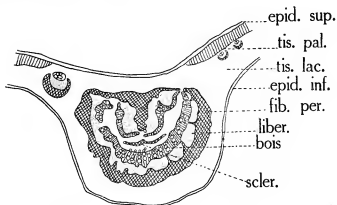


FIG. 3. — *Erythrophleum ivorense* A. Chev.
Foliole : coupe transversale schématique du limbe
à la hauteur de la nervure médiane.

Epid. sup., épiderme supérieur ; tis. pal., tissu palissadique ; tis. lac., tissu lacuneux ; epid. inf., épiderme inférieur ; fib. pér., fibres péricycliques ; sclér., sclérenchyme. (Gross. : 60 diamètres.)

Tige (d'environ 1 cm. de diamètre). La structure est assez voisine de celle de l'*E. guineense*, mais dans le parenchyme cortical, on trouve de nombreuses cellules scléreuses, ovales, canaliculées, formant un anneau presque continu ; par contre, la moelle ne renferme pas de sclérites.

Ecorce (fig. 4). Les coupes sont limitées extérieurement par une bande assez régulière et presque continue de suber, dans lequel on peut distinguer des amas de cellules scléreuses provenant sans doute du parenchyme cortical ; le phelloderme est peu développé (fig. 4). Au niveau du parenchyme cortical, il existe quelques sclérites de section rectangulaire. Le péricycle forme un anneau scléreux continu et hétérogène, constitué par des amas à peu près équivalents de fibres et de cellules scléreuses. Dans la zone interne du liber, divisé radialement

par des rayons médullaires bi ou trisériés, on observe de très gros amas de fibres, bien plus importants que ceux des échantillons d'*E. gui-*

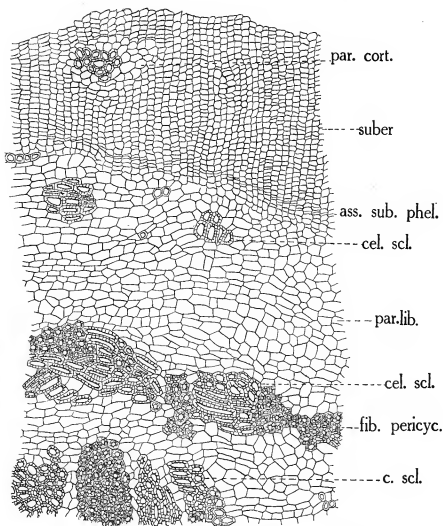


FIG. 4. — *Erythrophloeum ivorense* A. Chev... Section transversale de l'écorce.
Part cort., parenchyme cortical; ass. sub.-phell., assise subéro-phellodermique;
cel scl., cellules scléreuses; par. lib., parenchyme libérien; fib pér., fibres péri-
cycliques. (Gross. : 125 diamètres.)

neense ; entre ces paquets scléreux se trouve du liber écrasé, tissu cellulosique épaissi dans lequel les restes des cavités cellulaires ont l'aspect de fentes allongées.

Graines. De taille un peu plus petite, elles ont une structure anatomique analogue à celle des graines d'*E. guineense*.

Les échantillons 8, 9, 10 et 11 ont une structure tout à fait voisine. Cependant, les deux arcs libéro-ligneux supérieurs des n^{os} 9 et 10 sont partiellement soudés ; d'autre part, l'écorce n^o 11 ne comporte pas d'anneau péricyclique sclérifié.

On voit donc qu'il existe, surtout pour les folioles et les écorces, des différences anatomiques entre *E. ivorense* et *E. guineense*. De plus, l'étude histologique est en accord avec les déterminations effectuées d'après les caractères extérieurs ; les 11 échantillons examinés appartiennent bien, malgré quelques particularités, aux deux espèces : *E. guineense* pour les 6 premiers et *E. ivorense* pour les 5 derniers. Le tableau suivant met d'ailleurs en évidence les principaux caractères de morphologie externe et d'histologie qui permettent leur identification.

*E. guineense**E. ivorense**Folioles :*

Folioles asymétriques à la base, acuminées au sommet.	Folioles acuminées subsymétriques.
Couleur vert ou vert brunâtre après dessiccation.	Noircissant après dessiccation.
Nervure médiane pubescente.	Nervure médiane glabre.
Au moins 10 paires de nervures secondaires.	Moins de 10 paires de nervures secondaires.
Poils tecteurs unicellulaires sur l'épiderme inférieur.	Pas de poils tecteurs.
Deux arcs libéro-ligneux supérieurs soudés.	Deux arcs libéro-ligneux supérieurs distincts à bois peu développé.

Tiges :

Cellules scléreuses dans la moelle.	Pas de cellules scléreuses dans la moelle.
-------------------------------------	--

Ecorces :

Ecorce écailleuse, périderme épais et brunâtre, brun rouge aux endroits desquamés.	Ecorce presque lisse, périderme mince et gris argenté, surface sous-jacente rouge foncé.
Plusieurs assises subéro-phellodermiques, certaines, très profondes, péricycle souvent exfolié.	1 ou 2 assises subéro-phellodermiques, moins profondes, plus régulières, péricycle persistant.

Fleurs :

Blanc jaunâtre, petites (4 à 5 millimètres).	Rougeâtres, plus petites (3 millimètres).
--	---

Fruits :

Gousse noirâtre, ligneuse (13 × 4 centimètres).	Gousse brun rougeâtre, parcheminée, plus petite.
---	--

Graines :

Mesurant en moyenne 12 × 9 millimètres.	En général plus petites.
---	--------------------------

BIBLIOGRAPHIE

- [1] AUBREVILLE (A.). La flore forestière de la Côte d'Ivoire. Paris, LAROSE, édit., 1936, I, p. 270-271.
- [2] CHEVALIER (A.). Les végétaux utiles de l'Afrique française. V. Première étude sur les bois de la Côte d'Ivoire. Paris, 1909, A. CHALLAMEL, édit., p. 178-180.
- [3] HUTCHINSON (J.) et DALZIEL (J. M.). Flora of West Tropical Africa : London, 1928, I, part. 2, p. 328 et 350-351.
- [4] MAPLETHORPE (C. W.). The structure and development of the bark of *E. Guineense* G. Don. *Pharm. Journ.*, 1924, (4^e s.), 59, p. 106-108 et 167.
- [5] MOELLER (J.). Anatomie der Baumrinden. Berlin, J. SPRINGER, édit., 1882, p. 400-401.
- [6] PARIS (R.) et RIGAL (M.). Les *Erythrophleum* : recherches préliminaires sur l'écorce et les graines d'*E. guineense* G. Don. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1940, 47, p. 79-87.
- [7] PERROT (Em.). Essai d'identification des bois tropicaux. Les bois de la Côte d'Ivoire, 1921, fasc. 1, LAROSE, édit., Paris, fiches 23 et 24.
- [8] PLANCHON (G.) et COLLIN (E.). Les Drogues simples d'origine végétale. Paris, O. DOIN, édit., 1896, II, p. 483-485.
- [9] PLANCHON (L.). Recherches sur les *Erythrophleum* et en particulier sur l'*Erythrophleum Coumunga* H. Bn. *Ann. Musée colon. Marseille*, 1907, (2^e s.), 5, p. 161-304.
- [10] RIGAL (M.). Recherches botaniques, chimiques et pharmacologiques sur les « *Erythrophleum* » de l'Afrique Occidentale. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1941.

R. PARIS,

Docteur ès sciences,
 Chef de travaux à la Faculté de Pharmacie.

M. RIGAL.

Docteur en Pharmacie
 de l'Université de Paris

VARIÉTÉS

Aurons-nous un « café français » ?

Tout récemment, le professeur Aug. CHEVALIER ⁽¹⁾ revenait sur la brûlante question du café, à propos de la conférence de M. Edmond FRANÇOIS, inspecteur général de l'Agriculture aux Colonies, dont la compétence, en ce qui concerne surtout la production de Madagascar, ne saurait être discutée.

Pour ma part, j'ai à maintes reprises indiqué ma manière de voir, notamment sur l'avenir de la production en A. O. F. Tous, nous sommes d'accord sur la nécessité d'améliorer les espèces dites secondaires, susceptibles d'être substituées au café « *arabica* » qui

1. *Rev. de Bot. appl.*, 1940, n° 223, 20, p. 153-164.

est recherché par le commerce avec une ténacité qui n'a peut-être pas droit à tous éloges.

Mélangés en proportions convenables, ces « cafés nouveaux » peuvent déjà donner une boisson très satisfaisante et, à mon avis, bien souvent supérieure à ce qu'on nous offre actuellement.

Si l'on considère que les colonies françaises ont, en 1939, fourni déjà plus de 60.000 tonnes, c'est-à-dire un tiers au moins des besoins de la métropole, on est en droit d'affirmer que dans une dizaine d'années, ou même avant, la consommation française sera enfin ravitaillée complètement sans exportation de devises.

Il faut déjà prévoir pour cette époque la recherche d'une clientèle extérieure qu'il convient d'habituer lentement à nos possibilités, ou envisager d'autres moyens tels que la disparition des plantations d'espèces médiocres, pour réduire et adapter l'offre à la demande, loi économique qui ne souffre pas d'exceptions.

Ce sera pour les colons l'époque de meilleure production, d'abaissement du prix de revient entraînant la diminution des profits. Comme, sans doute, les indigènes offriront la plus grosse part sur le marché, il faut dès maintenant les diriger, les conseiller, les contrôler sévèrement et refuser à l'exportation toute marchandise inférieure ; pour ma part, je ne cesserai de le répéter, et j'ai montré qu'à la Côte d'Ivoire, par exemple, cette nécessité n'avait pas échappé aux producteurs européens organisés.

M. FRANÇOIS, de son côté, insiste sur ce point que les cafés de Madagascar peuvent être sensiblement améliorés, et cette grande île fournit déjà les trois quarts des cafés coloniaux vendus en France ; ils proviennent surtout des variétés *kouilou* et *robusta*, de l'espèce *C. canephora*.

Si l'européen peut conduire de grandes exploitations nécessitant l'usage d'un matériel coûteux, il doit savoir se limiter et songer que les autochtones ont droit aussi à tirer un bénéfice de leur effort familial ; d'autre part, l'européen peut utiliser ses installations en procédant à la collecte des petites récoltes, à leur préparation toujours délicate, facteur principal de la qualité, et aux transactions commerciales.

La fermentation doit être rigoureusement surveillée et le triage en petites, moyennes et grosses fèves est indispensable pour éviter l'opposition des « brûleurs » de café, industrie puissante et bien organisée.

La correcte préparation, irréalisable par les petits cultivateurs, semble possible en faisant livrer les cerises, fraîchement récoltées, dans des ateliers de traitement collectif dirigés par un européen spécialisé !

De notre côté, il faut rechercher par l'hybridation ou tout autre

moyen de sélection, des races qu'on multipliera par greffage, quand on leur aura reconnu la qualité recherchée. Tout cela n'est pas impossible.

N'a-t-on pas déjà obtenu, en Côte d'Ivoire et à Madagascar, de ces hybrides intéressants, notamment par des croisements de *C. congensis* et de *C. canephora*? « Un de ces hybrides adultes, dit M. FRANÇOIS, a donné récemment 11 K^{os} de café marchand qui fut apprécié au Havre et bénéficia d'une prime sur les kouilou courants. »

On est sur une bonne voie. Puisse-t-elle être suivie et ne pas être entravée par les changements successifs de direction dont on ne saurait trop dire les méfaits ! L'administration sortira-t-elle plus compréhensive de la période actuelle ?

Je ne saurais non plus passer sous silence que M. FRANÇOIS reste convaincu qu'en dehors de ces cafés, Madagascar peut voir s'étendre largement, en certaines régions, la culture de *C. arabica* dont il est actuellement produit près d'un millier de tonnes de bonne qualité, provenant de petits cultivateurs malgaches. Avec les moyens nécessaires, ajoute-t-il, c'est, en peu d'années, sur 15.000 à 20.000 tonnes que l'on pourrait compter.

Certes, nos possessions actuelles de l'Ouest africain sont plus déshéritées en ce qui concerne cette culture de l'*arabica*, mais l'argumentation ci-dessus vaut également pour le reste.

La conclusion se dégage donc d'elle-même ; elle répond affirmativement à la question que pose le titre de cette note.

Oui, les colonies françaises, avec de la ténacité, de la bonne volonté, de la suite dans les idées, peuvent produire un « café français », mélange de diverses sortes, comme on le fait déjà, de qualité suffisante pour que le consommateur en prenne l'accoutumance et finalement le préfère à tout autre.

L'exemple de la faveur dont jouit l'huile d'arachide, tant décriée à certaine époque encore récente, est là pour le prouver.

Em. PERROT.

BIBLIOGRAPHIE ANALYTIQUE

I° LIVRES NOUVEAUX

POLONOVSKI (M.) et LESPAGNOL (A.). **Chimie organique biologique (Introduction chimique à la Biologie générale)** 2^e édition. 1 vol. in-8° broché de xvi-856 pages. Prix : 300 fr. Masson et C^e, édit., Paris, 1941. — La seconde édition de cet ouvrage fondamental compte environ

250 pages de plus que la précédente, parue il y a six ans. Cette augmentation substantielle traduit les immenses progrès accomplis au cours de ces dernières années dans le domaine de la biochimie. Ils ont obligé les auteurs à refondre entièrement plusieurs parties de leur livre. Le plan est cependant resté le même, basé sur la grande division des constituants cellulaires et humoraux, en glucides, lipides et protides. Ce plan est le suivant :

Livre I. Les glucides : oses et osides.

Livre II. Les composés biologiques dérivés des glucides : polyalcools, phénols et dérivés phénoliques, quinones, terpènes, caroténoïdes.

Livre III. Les lipides : acides gras, glycérides et cérides, lipides complexes, stérols et leurs dérivés (acides biliaires, vitamine D, aglycones des hétérosides cardiotoniques, hormones génitales et cortico-surrénales).

Livre IV. Substances naturelles azotées : protides (amines et acides aminés), urée et dérivés, holo et hétéroprotéides, alcaloïdes.

Certains chapitres sont presque entièrement nouveaux en raison du progrès de nos connaissances : celui des stérols et de leurs dérivés en particulier, les chapitres consacrés aux vitamines et aux hormones aussi.

On peut dire que tous les principes immédiats de l'organisme animal ou l'organisme végétal présentant un réel intérêt biologique ont été étudiés ; leur index alphabétique compte près de 30 pages.

Les auteurs s'attachent avant tout à décrire la structure des substances étudiées et à la démontrer par l'exposé des méthodes d'analyse et de synthèse qui ont permis de l'établir. Ils marquent les rapports de structure qui existent entre elles, les rapports de filiation qui les unissent. Ces rapports de constitution, ces « passages » entre groupes en apparence très éloignés sont surtout envisagés du point de vue chimique. Dans la cellule, ces transformations des édifices moléculaires s'effectuent évidemment par des moyens, par des agents très différents de ceux qu'utilise le chimiste au laboratoire. Il règne à leur sujet beaucoup d'ignorance encore et les explications qu'on en donne sont encore souvent très hypothétiques. Cependant les auteurs n'ont eu garde de les négliger, comme en témoigne entre autres l'introduction consacrée à l'assimilation chlorophyllienne, qui assure le passage du minéral à l'organique. Ainsi, le livre de MM. POLONOVSKI et LESPAGNOL répond parfaitement à son sous-titre : il « introduit » le lecteur du domaine purement chimique dans le domaine physiologique.

Une abondante bibliographie permettra au lecteur de trouver sans peine le complément d'information qu'il désirera.

Aux auteurs de cet ouvrage, on ne peut qu'adresser des félicitations sans réserve et, ce qui est mieux encore, des remerciements pour les services que leur livre rendra à tous les travailleurs de la biochimie, ainsi qu'à ceux qui sont simplement curieux de cette science si vivante et si féconde.

M. MASCRÉ.

SABETAY (H.) et SABETAY (S.). **Les travaux récents d'analyse et de synthèse organiques et la Chimie des parfums, de 1935 à 1938.** Un vol. broché, in-8°, 821 pages. Prix : 250 fr. GAUTHIER-VILLARS, édit., Paris, 1941. — Ce remarquable ouvrage fait suite aux deux monographies de S. SABETAY, relatives aux progrès réalisés dans la chimie des parfums et des huiles essentielles en 1933 et 1934, monographies faisant partie de la collection de Chimie pure et appliquée de la *Revue de Chimie industrielle*, publiées sous la direction de M. H. GAULT et dont le succès s'est rapidement affirmé.

Il s'agit, cette fois, d'une œuvre véritablement exceptionnelle par son ampleur et sa documentation et rien de semblable n'a encore été publié en

France, à notre connaissance. Plus de 5.000 références de périodiques, de brevets et près de deux cents ouvrages, bibliographie occupant 160 pages! Les auteurs ne se sont pas, en effet, limités aux seuls progrès réalisés dans le domaine des corps odorants, mais ont, avec une parfaite compétence, englobé dans leur exposé tous les progrès réalisés en chimie organique durant ces trois années, progrès capables d'intéresser le chimiste de l'industrie nationale des parfums. Il est grand temps, en effet, d'essayer de reconquérir dans ce domaine la place de premier plan que notre pays avait su s'assurer il y a une trentaine d'années. Mais la chimie des parfums réclame une connaissance approfondie de la synthèse et de l'analyse organiques; comment et où acquérir cette maîtrise? Les laboratoires de recherches universitaires ou même privés sont en déclin continu (pour ne pas dire plus) depuis plus de vingt-cinq ans. Il est inopportun d'en chercher les raisons. Il est certain cependant que le livre de H. et S. SABETAY contribuera au relèvement de notre production. Sa lecture frappe l'imagination et les idées ne manquent pas.

Le plan de l'ouvrage est le suivant : a) Les grands travaux d'analyse et de synthèse; b) Les produits odorants naturels; c) Parfums, odeurs, odorat; d) Cosmétique; e) Les parfums synthétiques (la classification adoptée est celle fréquemment suivie en chimie organique : hydrocarbures, dérivés halogénés et organométalliques, alcools, phénols, éthers, oxydes et époxydes, acides, esters, lactones, aldéhydes et cétones, acétals et cétals, furanes et pyranes, dérivés azotés, sulfurés, sélénisés et arsénisés; f) Les nouvelles méthodes de travail; g) Méthodes analytiques; h) appareils; i) Nécrologie (les plus grands noms de la chimie française contemporaine : BÉHAL, BLAISE, GAIGNARD, HAMONET, SENDERENS); j) Livres; k) Bibliographie.

Cette analyse, trop courte pour un volume de la valeur de celui-ci, permettra cependant de se rendre compte que cet ouvrage peut figurer dans tous les laboratoires de recherches, chez tous les industriels et même dans toutes les bibliothèques des pharmaciens, nos confrères, tous plus ou moins intéressés par cette question si captivante de la chimie des parfums. Les auteurs doivent être félicités sans réserve; souhaitons qu'ils puissent poursuivre dans l'avenir ce travail si utile et si ingrat de mise au point.

M.-M. JANOT.

JANOT (M.-M.) et TORAUDE (L.-G.). **Notions pratiques de Pharmacie** (3^e édition de l'ouvrage de Em. DUFAU et L.-G. TORAUDE). Un vol. grand in-8°, 584 pages. Prix : broché, 175 fr.; cartonné, 200 fr. Vigot frères, édit., Paris, 1941. — La troisième édition des *Notions pratiques de Pharmacie*, de MM. Em. DUFAU et L.-G. TORAUDE, vient de paraître. Cette édition, entièrement refondue et mise à jour par M. le professeur M.-M. JANOT et M. L.-G. TORAUDE, dépasse très largement le cadre des deux éditions antérieures.

Je me fais un plaisir de la présenter aux lecteurs du *B. S. P.*, d'heureuses circonstances m'ayant permis de favoriser la collaboration si efficiente des deux sympathiques auteurs.

La présente édition répond aux décisions du décret du 4 mai 1937 réglant le régime des études pharmaceutiques et précisant les conditions du stage; elle est en même temps établie en conformité avec le Codex de 1937.

Dans cet ouvrage, non seulement le programme du stage est traité intégralement, mais divers chapitres du vaste enseignement pharmaceutique y sont également abordés : notions de chimie, renseignement sur le pH, l'opothérapie, les ferments, les vitamines, ainsi que sur les plantes, avec leur

origine géographique, leurs particularités et leur emploi; sur les procédés éprouvés pour la reconnaissance de drogues ou médicaments galéniques, etc. La jurisprudence spéciale à la profession (eaux minérales, substances vénéneuses, toxines, vaccins, etc.) est clairement exposée. Une partie est même consacrée à l'hygiène générale, à la désinfection, aux secours aux blessés et autres sujets accessoires.

Cet important compendium, dont la seconde édition fut déjà considérée par M. le professeur Em. PERROT comme « le plus captivant et le plus précieux des Manuels d'éducation professionnelle », s'adresse aux stagiaires, aux étudiants, aux praticiens. Pour les premiers, c'est le guide sûr et complet que maintes générations se félicitent d'avoir suivi. Au cours de la scolarité, l'étudiant relira avec profit les notions fondamentales d'une question dans le livre-ami de son entrée dans l'officine. Devenu praticien, il le placera entre l'obligatoire Codex, le classique DORVAULT et bien d'autres ouvrages et recueils, s'il veut avoir la réputation de « l'honnête homme ». A tous les stades de la carrière, chacun est assuré de satisfaire amplement sa curiosité... « cette passion avide et gourmande de nouvelles » dit MONTAIGNE.

R. DELABY.

LACASSAGNE (A.) et GRICOUROFF (G.). **Action des radiations sur les tissus (Introduction à la radiothérapie)**. Un vol. in-8°, 170 pages, 17 figures. Prix : 50 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1944. — Les radiations dont l'action biologique est utilisée en médecine : rayons X, γ et cosmiques, électrons, protons et neutrons, possèdent toutes la propriété d'ioniser les milieux qui les absorbent, en sorte que les réactions constatées sur la substance vivante sont semblables dans tous les cas. Toutefois, il importe de considérer, d'une part, la sensibilité propre à chaque cellule et dépendant du volume relatif des « zones sensibles » que sont la chromatine nucléaire et le centrosome, d'autre part, la sensibilité des substances interstitielles de différente nature qui, se renouvelant lentement, gardent plus longtemps l'empreinte des radiations auxquelles elles ont été exposées.

Les auteurs, que leurs travaux ont rendus particulièrement compétents dans ce domaine, apportent la mise au point de nos connaissances en radiologie : Après un court aperçu sur le mode d'utilisation des divers rayonnements et les processus histologiques de dégénérescence constatés sur les cellules tuées par irradiation, MM. LACASSAGNE et GRICOUROFF passent en revue l'action des radiations sur les différents appareils : peau, épithélium de revêtement, tube digestif et glandes annexes, système endocrinien, appareil respiratoire, appareil génito-urinaire, embryon, sang et organes hématopoïétiques, squelette, muscles et vaisseaux, système nerveux et organes des sens.

Les manifestations générales provoquées par l'irradiation sont ensuite décrites et attribuées non à une action directe, mais à une réaction de nature humorale, provoquée par la résorption des produits d'histolyse. Les données biologiques trouvant leur application principale dans la thérapeutique du cancer, l'ouvrage se termine par l'étude de l'action des radiations sur les tissus pathologiques et les tissus cancéreux en particulier.

Cet ouvrage, parfaitement présenté, doit être considéré comme un exposé des fondements biologiques de la radiothérapie.

G. VALETTE.

KOPACZEWSKI (W.). **Essai de météoropathologie. Physique, clinique, thérapeutique**. Un vol. broché, in-8° carré, 296 pages, 6 figures et 14 cartes. Prix : 60 fr. J.-B. BAILLIÈRE et fils, édit., Paris, 1939. — Depuis HIPPOCRATE, qui en fit le premier l'observation, on sait que les variations

météoriques influent sur la santé humaine. La météoropathologie ne s'est pas développée parce que, jusqu'à présent, bien peu d'observateurs se sont donnés la peine de faire des mesures précises avec des instruments perfectionnés : statoscopes pour la pression atmosphérique, anémomètres, pyrétomètres, photomètres enregistreurs, ionomètres, etc. Il y a aussi beaucoup à faire par le moyen de l'expérimentation biologique.

A l'heure actuelle, il est encore bien difficile de coordonner et d'ériger en système les notions existantes sur la météorologie; le titre d'*Essai* que W. KOPACZEWSKI a modestement donné à son ouvrage correspond bien à l'esprit dans lequel celui-ci a été rédigé, ce qui n'empêche pas l'auteur d'être, à son habitude, fécond en idées originales.

Dans une première partie sont exposées les données physiques, les constatations physiologiques et les mesures météorologiques simples; dans une seconde partie, intitulée Clinique, le pouvoir régulateur de l'organisme, les chocs météoriques aigus (barique, thermique, actinique, électrique), les météoropathies, avec des cas surprenants de sensibilité à distance, enfin des considérations où l'auteur compare les météoropathies à des chocs anaphylactiques (choc général ou choc localisé).

Dans la troisième partie, intitulée : Thérapeutique, l'auteur commence par étudier les divers facteurs météoriques; grâce aux documents, en partie inédits, de l'Office national météorologique, il a dressé quatorze cartes de la France (pression, ensoleillement, température, humidité, nébulosité, brouillard, pluie, vents, orages); il étudie l'hygiène des vêtements, de l'habitation et en partie celle de l'alimentation, puis il expose la thérapeutique du terrain organique et celle, très variée, des accidents de choc.

Une bibliographie, comptant plus de 250 références, termine cet ouvrage bien moderne, qui ne manquera pas d'intéresser les esprits curieux et de susciter, dans ce domaine si controversé, de nouvelles recherches, dont la science et la thérapeutique ne pourront que bénéficier. R. WEITZ.

CLAUDE (H.) et RUBENOVITCH (P.). **Thérapeutiques biologiques des affections mentales**, 1 vol., 336 pages, 84 figures. Prix : 85 fr. MASSON et C^{ie}, édit., Paris, 1940. — Jusqu'à une époque récente, le traitement curatif des psychoses graves demeurait très rudimentaire. On se préoccupait surtout de bien « classer » le malade et de vérifier par des voies contemplatives, dans un espace de temps variable, si « l'étiquette » initiale était à conserver. Aujourd'hui, le pronostic d'un nombre de plus en plus grand de ces psychoses se trouve fortement amélioré et ceci sur l'emploi précoce et à bon escient de thérapeutiques biologiques très actives, au premier rang desquelles il faut placer les chocs provoqués par des méthodes physiques ou chimiques. Certaines de ces techniques sont si actives que l'on peut les qualifier d'impressionnantes, telles l'insulinothérapie avec ses comas répétés et la cardiazolthérapie avec ses crises convulsives.

Le professeur H. CLAUDE et M. P. RUBENOVITCH présentent au public médical de langue française une remarquable mise au point de ces *thérapeutiques biologiques des affections mentales*. Leur ouvrage, basé sur une expérimentation de plusieurs années, se divise en deux parties : A) méthodes de choc pyrétothérapiques; B) méthodes de choc par l'insuline et le cardiazol; narcothérapie; méthode d'ASCHNER, électro-narcose et électro-choc.

La subdivision de la première partie est basée sur les syndromes relevant des méthodes étudiées : paralysie générale; syndromes confusionnels, démences précoces, états schizophréniques; manie, mélancolie, psychopathies diverses. La deuxième partie, qui traite des méthodes s'appliquant aux syndromes gravitant autour de la schizophrénie, est subdivisée selon

les techniques employées : insulinothérapie, cardiazolthérapie, combinaison de ces deux méthodes; narcothérapie; méthode d'ASCHNER; électro-narco; électro-choc.

L'examen de ce plan montre que le psychiatre, aussi bien que le médecin non spécialisé, le biologiste ou le pharmacien soucieux de suivre les progrès de la thérapeutique prendront un intérêt primordial à la lecture de cet ouvrage si clairement rédigé.

Les uns y trouveront un guide sûr pour l'application de méthodes éprouvées, les autres de profondes raisons de méditer sur les problèmes biologiques soulevés par ces thérapeutiques audacieuses dont le mécanisme est à peine entrevu.

Enfin, pour terminer l'on ne saurait mieux faire que de souscrire aux vœux exprimés par les auteurs de ce livre : « Grâce à cet ouvrage, il sera donné peut-être à quelques malades considérés naguère comme irrémédiablement incurables, de courir leur chance pour une guérison qu'il devient désormais raisonnable d'envisager comme possible! » M.-M. JANOT.

CHABROL (ÉTIENNE). **Les régimes des hépatiques.** Collection : *Les Thérapeutiques nouvelles*. Un vol. in-8°, 62 pages. Prix : 23 fr., J.-B. BAILLIÈRE et fils, éditeurs, Paris, 1944. — S'il est le plus souvent utile de réduire le régime de l'hépatique, on doit surtout savoir équilibrer sa ration; d'autre part, les organes et tissus qui participent chez l'homme au métabolisme des glucides sont nombreux, aussi les « maladies du foie » se manifestent-elles par des syndromes complexes.

Dans les trois chapitres de ce petit ouvrage, l'auteur envisage successivement le rôle du foie normal dans l'alimentation, — les grands régimes des hépatiques : régime I lacté, régime II lacto-hydrocarboné, régime III ou de restriction hydrocarbonée, régime IV ou de restriction carnée — enfin les nuances du régime dans les diverses affections du foie et des voies biliaires.

Des tableaux donnent la composition détaillée de nombreux aliments, avec leur correspondance en calories; deux pages sont consacrées au cholestérol et à son origine alimentaire; de longs paragraphes à la digestion des divers types d'aliments, aux vitamines, etc.

De tous ces documents, le praticien se servira pour établir des régimes équilibrés, à propos desquels, s'inspirant de sa grande compétence, l'auteur expose les avantages et les inconvénients de chaque mets, le régime des hépatiques devant être plus varié que substantiel. Ce petit ouvrage, qui tient compte des difficultés actuelles, mérite d'être en permanence sous la main du médecin et du pharmacien. R. WZ.

MAURIAC (Pierre). **Le traitement du diabète en pratique médicale.** Un vol., 106 pages, prix : 22 francs. Masson, édit., Paris, 1944. — Ce petit volume n'est que la transcription de l'expérience de l'auteur dans le traitement du diabète. Expérimentateur averti, n'ignorant rien des acquisitions scientifiques nouvelles qui sont venues éclairer ce problème difficile, il est aussi et surtout un médecin praticien. C'est dire qu'au lieu de s'égarer dans des considérations théoriques, il préfère donner des conseils pratiques simples, directement applicables. Les règles essentielles du traitement sont les suivantes : intervenir le plus tôt possible afin d'éviter le surmenage du pancréas et faciliter sa régénération, tendre à supprimer complètement l'hyperglycémie et la glycosurie; pour cela, deux moyens seulement : le régime et l'insuline. Le maniement de l'une et l'autre de ces deux armes thérapeutiques est alors très exactement exposé; les médications adjuvantes n'ont que peu d'intérêt. Le diabète juvénile, le coma diabétique, la gangrène

et la tuberculose des diabétiques font l'objet de conseils spéciaux, précis, sans ménagement parfois pour ceux qui doivent les appliquer. Un livre direct et probe.

R. LECOQ.

HINGLAIS (H. et M.). Carence calcique et régime alimentaire; phosphore-calcium-vitamine D. Un vol., 96 pages, prix : 26 francs. MASSON, éditeur, Paris, 1941. — « Parmi les multiples carences dont souffrent ou dont sont menacés présentement des millions d'êtres, — et particulièrement les jeunes, — beaucoup sont difficilement évitables. On en signale, dans cet ouvrage, une très importante, très peu remarquée, à laquelle il est urgent et heureusement possible de remédier : celle du calcium et celle du phosphore : les matériaux fondamentaux de la charpente osseuse ». Ainsi s'exprime le professeur FOURNEAU en une judicieuse préface, qui trace à grands traits le problème du calcium déficient par manque de consommation laitière et son remède dans l'adjonction journalière *aux aliments* de phosphate de calcium et de son fixateur utile la vitamine D.

La justification de ce cri d'alarme repose sur un exposé scientifique et quasi mathématique de M. et M^{me} HINGLAIS. Ces auteurs, après avoir réuni une abondante bibliographie, l'ont discutée, décantée, éclairée... et parfois un peu trop systématisée. Ils en tirent des formules bien frappées, dont l'exactitude médicale ou physiologique reste discutable; ainsi : « Il n'y a pas en réalité une vitamine antirachitique, mais un complexe antirachitique formé de calcium, de phosphore et de vitamine D, tous trois indispensables chez l'homme, complexe où le manque ou l'insuffisance de l'un *quelconque des éléments* font apparaître la propriété rachitigène ». Sans doute manque-t-il aux auteurs le maniement des régimes synthétiques; il n'en reste pas moins que leur brochure est riche d'enseignements et que *leur voix doit être entendue*. Pourtant, leur conclusion est moins sage que celle de leur présentateur, puisqu'ils nous proposent calcium, phosphore et vitamine D *sous forme de tablettes ou pastilles aromatisées ou non*. L'expérience des comprimés vitaminiques, dits « de sauvegarde », montre qu'il n'y a pas de hâte à généraliser une expérience généreuse sur des milliers d'individus. Les médecins, les pharmacologistes et les diététiciens peuvent avoir leur mot à dire; il serait facile de consulter rapidement sur ce point les personnes compétentes.¹

Que M. et M^{me} HINGLAIS, dont j'admire les beaux travaux, me pardonnent cette critique; n'est-ce pas leur donner la preuve que leur travail, loin d'être indifférent, est tout particulièrement utile et opportun?

R. LECOQ.

BROOKS (GEORGES). Banane sèche. Étude biochimique et technologique. Une brochure in-8° raisin, 28 pages, 3 figures dans le texte, 2 planches hors texte, 3 plans. Section technique d'agriculture tropicale, Paris, 1941. — En quatre ans, de 1935 à 1938 inclus, les exportations de bananes des colonies françaises avaient exactement doublé (173.000 tonnes en 1938 contre 86.000 en 1935). Les difficultés actuelles de transport ont incité à rechercher les meilleurs procédés de dessiccation, les bananes sèches pouvant être facilement gardées, lentement écoulées, avec des frais de transports bien diminués.

L'auteur rappelle la composition de ce fruit : 22 % d'amidon dans la banane verte, mais ce taux baisse rapidement pendant la maturation, tandis que la somme glucose-lévulose-saccharose passe, par exemple, de 4,25 à 17,72 %, pour la variété Gros Michel. Le poids total baisse un peu, en raison de la transpiration. La banane contient des vitamines A, B₁, B₂ et C, cette

dernière (acide ascorbique) dans la proportion de 1 milligr., 218 pour 100 gr. de pulpe fraîche.

On doit éviter une maturation trop avancée, qui produirait sur les bananes sèches des taches noirâtres, peu engageantes. On enlève la peau avec un couteau de bois, on trie les bananes d'après leur taille, on les immerge dix à trente minutes dans une solution de ClNa ou de CO_2Na_2 , puis on les place sur des claies pour les faire sécher dans des étuves, dont il est décrit trois types. Par cette dessiccation, on chasse les $\frac{2}{3}$ de l'eau; inversement, le pourcentage des autres éléments (sucres, protéines, sels) est facilement triplé. On met ensuite les bananes un à deux jours dans un local sain, légèrement humide.

Pour être susceptibles d'une bonne conservation, les fruits doivent avoir une teneur en eau de 20 à 24 % et une teneur en sucres de 40 à 52 %.

Quelques conseils sont encore donnés, relatifs aux moisissures que l'on doit éviter, à l'emballage et au rendement : 1 K° de bananes entières donnent 350 gr. de pelures et déchets et 650 gr. de pulpe fraîche. 1 K° de pulpe fraîche donne 780 gr. d'eau et 220 gr. de pulpe sèche (contenant encore 22 % d'eau). Parmi les éléments minéraux, le plus abondant est le potassium (0 gr., 83½ pour 100 gr.), puis viennent le phosphore, le sodium, le calcium, le magnésium, avec des traces de manganèse, zinc et cuivre.

En annexe, l'auteur donne, d'après M. R. COSTE, ingénieur des Services agricoles, les plans et devis d'un séchoir pour bananes, avec salle de triage et d'emballage.

Cette brochure sera très utile aux coloniaux qui recherchent les moyens de sécher la banane en lui conservant tous ses éléments utiles; elle documentera également tous ceux qui se préoccupent d'alimentation et de diététique.

R. Wz.

2° JOURNAUX — REVUES — SOCIÉTÉS SAVANTES

Chimie pharmaceutique.

Nouvelle réaction très sensible de l'eau oxygénée. DENIGÈS (G.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, 211, p. 196. — Le réactif est constitué par le mélange extemporané d'une solution d'azotate d'argent ammoniacale et d'une solution de ferriocyanure de potassium. En présence d'eau oxygénée, il y a formation d'un précipité de ferrocyane d'argent. Les persulfates sont sans action sur le réactif; par contre, les perborates et les percarbonates se comportent comme l'eau oxygénée.

P. C.

Sur quelques nouveaux campho-sulfonates d'alcaloïdes. MERCIER (F.) et DÉTRIE (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9° s., 1, p. 287-292. — Préparation et description des camphosulfonates des alcaloïdes des Solanées (atropine, scopolamine, hyoscyamine) et des alcaloïdes principaux de l'opium et leurs dérivés (morphine, codéine, papavérine, éthylmorphine, dihydro-oxycodéinone).

R. Cr.

Sur quelques nouveaux composés d'addition d'alcaloïde et d'imide. WACHSMUTH (H.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9° s., 1, p. 383-397.

R. Cr.

L'état actuel de la classification des éléments. MORETTE (A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9° s., 1, p. 437-454 et 482-497. — Revue de

chimie générale consacrée au système périodique et aux travaux récents (isotopes, définition de l'élément, nouvelles découvertes, etc.).

R. CR.

Pharmacie galénique.

Essai rapide de l'eau de fleurs d'oranger. DANET (R.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1941, 9^e s., 4, p. 434-436. — Dosage de l'anthranilate de méthyle par diazotation et copulation avec le β -naphtol en solution ammoniacale et comparaison de la coloration avec celle fournie par un étalon constitué soit par une solution de néroli, soit par une solution d'anthranilate de méthyle, traitées dans les mêmes conditions, soit encore avec un étalon coloré constitué par une solution de bichromate de potassium et de nitrate de cobalt.

R. CR.

Recherche d'un succédané du beurre de cacao. Contributo alla ricerca di un surrogato del burro di cacao. SANTI (U.). *Bollettino chimico-farm.*, 1940, 79, n° 6, p. 97. — Les mélanges de lanoline ou d'huile d'olive avec diverses substances : cire jaune ou blanche, stéarine, blanc de baleine, paraffine, stéarate de triéthanolamine, ne conviennent pas à la préparation des suppositoires. L'auteur s'est arrêté aux trois formules suivantes :

1° Lanoline, 6 gr.; blanc de baleine, 3 gr.; huile d'olive, 4 gr.; point de fusion $+41^{\circ}5$.

2° Paraffine, lanoline, huile d'olive, aa. P. E.; point de fusion $+41^{\circ}$.

3° Lanoline, 9 gr.; stéarine, 4 gr.; stéarate de triéthanolamine, 3 gr.; point de fusion $+43^{\circ}$.

Bien que les points de fusion de ces mélanges soient nettement plus élevés que la température rectale, les résultats obtenus dans la pratique ont été satisfaisants.

A. L.

L'acide camphosulfonique, stabilisant des solutions de gluconate de calcium. L'acido canfosolfonico come stabilizzante nelle soluzioni di gluconato di calcio. LUSIGNANI (G.). *Bollettino chimico-farm.*, 1940, 79, n° 8, p. 137. — On ajoute fréquemment 1 % d'acide borique aux solutions de gluconate de calcium à 10 % pour les stabiliser, car elles sont sursaturées, la solubilité du gluconate n'étant que de 3,3 % environ. L'auteur propose l'emploi de l'acide camphosulfonique, qui modifie peu le pH, tandis que l'acide borique a une acidité accrue par le gluconate, de même que par la glycérine. La formule préconisée est :

Gluconate de calcium	100 gr.
Acide camphosulfonique	10 gr.
Eau bidistillée.	Q. S. 4.000 cm ³

A. L.

Préparation de solutions injectables de lécithine. Sulla preparazione di soluzioni iniettabili di lecitina. MOSSINI (A.) et CALUMI (V.). *Bollettino chimico-farm.*, 1940, 79, n° 10, p. 177. — On opère ainsi qu'il suit : 10 gr. de lécithine de l'œuf sont dissous dans 25 cm³ d'alcool benzylique, soit à froid, soit en chauffant légèrement, sans dépasser $+60^{\circ}$. La solution limpide obtenue est additionnée, en agitant, de glycol éthylique, de façon à obtenir un volume terminal de 100 cm³. Cette solution, de couleur jaune orangé, peut être stérilisée à la vapeur fluente.

A. L.

Chimie végétale.

Teneur en acide ascorbique de quelques variétés de piment, de tomate et de leurs hybrides. SOSA-BOURDOUIL (M^{me} C.). *C. R. Ac. Sc.*, 1940, **241**, p. 485. — La teneur en acide ascorbique de la tomate et du piment augmente avec la maturité du fruit; elle est souvent plus forte chez les variétés à petits fruits, et elle est indépendante de la couleur rouge ou jaune des fruits mûrs. P. C.

Sur la présence de baicaloside (baicaline) dans les feuilles de « Scutellaria Columnae » AII. CHARAUX (C.) et RABATÉ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1944, 9^e s., **4**, p. 404-403. — Le baicaloside, trouvé chez quelques Labiées, est un glycuronoside voisin du scutellaroside. R. Cr.

Étude des fleurs de « Genista tinctoria » L. CHARAUX (C.) et RABATÉ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1944, 9^e s., **4**, p. 404-407. — Ces fleurs renferment du génistoside, identique à celui découvert en 1931 par E. WALZ dans une autre Papilionacée. R. Cr.

Sur la présence du stachyose (mannéotétrose) dans les semences de « Leucaena glauca » Benth. (Mimosées). HÉRISSEY (H.) et MASCRÉ (M.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1940, 9^e s., **1**, p. 524-523. R. Cr.

Note sur l'extraction des tartres gauches à partir des feuilles de « Bauhinia reticulata » D. C. RABATÉ (J.) et GOURÉVITCH (A.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1944, 9^e s., **4**, p. 524-525. R. Cr.

Chimie biologique.

Dosage de l'alcool dans le sang par la technique nitrochromique de Cordebard. POSTIC (F.), COURTOIS (J.) et RABATÉ (J.). *Journ. Pharm. et Chim.*, 1944, 9^e s., **4**, p. 526-544. — Les auteurs décrivent d'abord la technique de CORDEBARD : dans un flacon bouchant à l'émeri on verse successivement 10 cm³ de liqueur nitrochromique décimale, 1 cm³ de dilution alcoolique titrant au plus 1^o, puis on agite deux minutes et on ajoute 40 cm³ d'eau. Le liquide est versé dans un vase contenant 1 gr. d'iode de potassium dissous dans 100 cm³ d'eau. Après une minute de contact, on titre l'iode libéré, au moyen d'une solution décimale d'hyposulfite de sodium, ajoutée jusqu'à virage au bleu franc.

Après un certain nombre de recherches portant sur le dosage de l'alcool en solution pure, les auteurs appliquent la méthode au dosage de l'alcool dans le sang soit par macro, soit par microméthode. Les résultats obtenus sont comparables à ceux fournis par la méthode classique et précise de NICLOUX. R. Cr.

La carence en vitamine B₁₂ chez l'homme appréciée par dosage de la cocarboxylase sanguine. Deficiency of vitamin B₁₂ in man as determined by the blood cocarboxylase. GOODHART (R.) et SINCLAIR (H. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n^o 1, p. 41. — Le dosage de la cocarboxylase sanguine, effectué par la méthode chimique d'OSHOA et PETERS,

permet d'apprécier l'état de carence du sujet en vitamine B₁. Il existe, en effet, un rapport étroit entre le taux de vitamine B₁ des tissus et le taux de cocarboxylase sanguine, car la cocarboxylase est un ester di-phosphorylé de la vitamine B₁. Une chute du taux de la cocarboxylase est observée dans l'avitaminose B₁, dans les polynévrites alcooliques et les polynévrites de nutrition. On observe, parallèlement à l'avitaminose B₁, de l'anémie par dégénérescence subaiguë de la moelle, certains désordres psychiques et une diminution de l'acide gastrique. R. L.

Les vitamines B et le métabolisme des lipides. III. Les effets de la vitamine B₁ sur les lipides hépatiques et corporels. The B vitamins and fat metabolism. III. The effects of vitamin B₁ upon liver and body fat. GAVIN (G.) et McHENRY (E. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 4, p. 41. — Des régimes synthétiques privés de lipides ont été administrés à de jeunes rats en voie de croissance, avec des additions de thiamine, de riboflavine, de vitamine B₆, d'acide nicotinique et de choline. Des augmentations de poids des lipides hépatiques et corporels s'observent en présence de thiamine sans que l'addition de riboflavine, d'acide nicotinique paraisse apporter de changement. Le dépôt de lipides hépatiques est surtout important avec un régime riche en lipides. Dans tous les cas, l'addition de choline au régime ramène la proportion de lipides hépatiques à la normale, sans cependant empêcher le dépôt des lipides corporels de s'effectuer. R. L.

Études sur le rapport de la vitamine B₆ de l'acide pantothénique et du facteur W. The relation of vitamin B₆ and pantothenic acid to factor W studies. BLACK (S.), FROST (D. V.) et ELVEHJEM (C. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 4, p. 65. — Des essais ont été effectués sur des rats blancs de vingt et un jours avec un régime synthétique comportant 4 % de maïs blanc et une addition de 150 microgrammes de vitamine B₆, 300 microgrammes de riboflavine et 2 milligr., 5 d'acide nicotinique. Après trois à cinq semaines, le poids des animaux atteint 70 à 90 gr. et leur croissance est réduite à 6 gr. (ou parfois moins) par semaine. Une reprise de croissance appréciable s'observe déjà par simple addition de vitamine B₆ cristallisée, ce qui tend à montrer que malgré l'absence de dermatite la vitamine B₆ n'est apportée par le maïs blanc qu'en proportion insuffisante. Une croissance plus nette est obtenue par addition à la ration d'extrait de foie. Cet extrait intervient à la fois par la présence d'un facteur W (dont la concentration peut être effectuée, ainsi que l'exposent les auteurs) et par l'apport d'une quantité notable d'acide pantothénique qui est identique, comme on le sait, au facteur antidermatite du poulet. R. L.

La solubilité de l'amylase pancréatique dans quelques solvants organiques. The solubility of pancreatic amylase in some organic solvents. LARSEN (J.) et POE (Ch. F.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 4, p. 129. — L'extraction de l'amylase du pancréas est réalisée habituellement soit par l'alcool aqueux, soit par le glycérol. Les auteurs ont expérimenté d'autres solvants : alcools variés, esters et éthers divers. Il ne semble pas qu'il y ait avantage à les utiliser, sauf peut-être le glycol éthylnique et ses éthers et la solution aqueuse saturée d'acétamine qui se montre très sélective. R. L.

Notes sur le rôle de l'urée et du glycocole dans la synthèse de la créatine. Observations on the relation of urea and glycine to crea-

tine synthesis. FISHER (R. B.) et WILHELMI (A. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 1, p. 135. — L'urée et le glycocole sont considérés par différents auteurs comme des précurseurs dans la synthèse de la créatine. La perfusion de ces substances dans le cœur isolé de lapin n'a été suivie d'aucune augmentation du taux de la créatine. Par contre, une transformation quantitative a pu être observée dans les mêmes conditions à partir de l'arginine.

R. L.

Le poids moléculaire de l'albumine de l'œuf. Molecular weight of egg albumin. BERNHART (F. W.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 1, p. 189. — Les méthodes physiques ont permis d'établir que le poids moléculaire de l'albumine du blanc d'œuf est compris entre 34.000 et 40.000. L'analyse chimique montre par ailleurs que cette molécule est constituée de 310 molécules d'acides aminés, parmi lesquels prédominent la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine. L'électrodialyse fixant à 18.400 le poids moléculaire minimum, il semble que le poids moléculaire réel soit en définitive égal au double de cette valeur, soit 36.800.

R. L.

Études sur le métabolisme des protéides. XII. La conversion de l'ornithine en arginine chez la souris. Studies in protein metabolism. XII. The conversion of ornithine into arginine in the mouse. CLUTTON (R. F.), SCHOENHEIMER (R.) et RITTENBERG (D.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 1, p. 227. — Il est possible de réaliser par voie de synthèse, en partant de l' α -pyridone, une ornithine contenant du deutérium sous forme stable. Cette ornithine, ingérée par des souris, se trouve transformée en arginine, puisque l'arginine isolée des protéines totales de ces souris renferme 7,5 % d'arginine formée aux dépens de l'ornithine absorbée, ainsi que la présence de deutérium l'établit de façon sûre.

R. L.

Le rôle biochimique du plomb. I. L'influence du calcium, du phosphore et de la vitamine B sur le plomb sanguin et osseux. The biochemical behavior of lead. I. Influence of calcium, phosphorus, and vitamin D on lead in blood and bone. SOBEL (A. E.), YUSKA (H.), PETERS (D. D.) et KRAMER (B.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 1, p. 239. — On a recherché sur le sang total, le sérum et les os de jeunes rats soumis à des régimes contenant tous une même proportion de plomb, mais dont la teneur en calcium, en plomb et en vitamine D était renforcée. L'addition de calcium (sous forme de CO_3Ca) au régime de base entraîne une diminution du plomb dans les os et dans le sérum, mais une augmentation dans le sang total. L'addition de phosphore (sous forme PO_4HNa_3) au régime de base entraîne une diminution du taux de plomb, à la fois dans les os, le sérum et le sang total. L'addition quotidienne de 100 U. I. de vitamine D à tous ces régimes entraîne une augmentation du plomb dans les os (parallèlement au dépôt de calcium) et une augmentation du plomb dans le sang total. Une élévation du plomb sérique s'observe également lorsque le régime comporte une addition de calcium ou de phosphore. Il semble donc que le plomb intervienne conjointement au calcium, au phosphore et à la vitamine D dans le métabolisme calcique.

R. L.

Microméthode colorimétrique pour le dosage du sodium avec l'acétate d'urane et de manganèse. A colorimetric micro-method for the determination of sodium with manganous uranyl acetate. LEVA (E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 487. — Quand on ajoute

une solution contenant des ions sodium à une solution d'acétate d'uranyle et de manganèse dans de l'acide acétique dilué, le sodium est précipité quantitativement sous forme d'acétate triple d'uranyle, de manganèse et de sodium. L'auteur a exposé une méthode dérivée de celle de WOELFEL; après avoir désalbuminé le sang total, le sérum ou l'urine avec l'acide trichloracétique, on ajoute au filtrat une solution alcoolique d'acétate d'urane et de manganèse. Le précipité d'acétate triple qui se forme est maintenu à l'abri de la lumière directe, puis il est centrifugé. Après lavage avec une solution saturée d'acétate d'urane et de zinc, il est traité par du periodate de potassium qui le transforme en permanganate de potassium, lequel est titré colorimétriquement par comparaison. Les résultats obtenus restent exacts malgré la présence d'assez fortes proportions de phosphates, mais sont entachés d'erreur par excès quand le rapport K/Na dépasse 1,5. R. L.

Purification de l'hormone chromatophorotrope de l'œil pédiculé de Crustacés. Purification of the chromatophorotropic hormone of the crustacean eyestalk. ABRAMOWITZ (A. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 501. — PERKINS et KOLLER ont antérieurement mis en évidence l'hormone chromatophorotrope des yeux pédonculés des Crustacés. Sa purification peut être obtenue à partir d'extraits aqueux d'yeux d'*Uca pugilator*, déféqués par la baryte ou le sous-acétate de plomb, puis concentrés et traités successivement par la terre à foulon et le nitrate d'argent en excès. Le liquide surnageant contient toute l'activité de la substance qui cristallise après addition d'acide phosphotungstique. Le phosphotungstate ainsi obtenu est décomposé par la baryte et l'hormone reprise par l'alcool éthylique apparaît après évaporation sous la forme de composés organiques et inorganiques. R. L.

L'anémie des poulets due à une carence de vitamine. Anemia in chicks caused by a vitamin deficiency. HOGAN (A. G.) et PARROTT (E. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 507. — Des poulets « white Leghorn » soumis dès le premier jour à un régime synthétique contenant toutes les vitamines actuellement connues et un extrait de foie préparé avec de l'alcool à 95°, se développent lentement et deviennent anémiques en quatre semaines environ. Le facteur antianémique indispensable au poulet, qui appartient au complexe B et que l'on peut désigner sous le nom de B₁₂, paraît se trouver, par contre, dans l'extrait commercial préparé avec de l'alcool à 70°. R. L.

Le dosage de la vitamine A et du carotène au colorimètre photoélectrique. The determination of vitamin A and carotene with the photoelectric colorimeter. KOHN (G. J.) et SHERMAN (W. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 527. — Le trichlorure d'antimoine donne avec la vitamine A et le carotène une coloration bleue trop instable pour permettre un dosage exact. Mais récemment, DANN et EVELYN ont établi que la proportion de vitamine A ou de carotène pouvait être appréciée par une lecture faite au colorimètre photoélectrique. Ces résultats sont confirmés par les auteurs, qui ont fait porter leurs essais sur l'huile de foie de morue de type connu, et sur du β -carotène. Ils en discutent cependant certains points de détail sur lesquels ils ne sont pas tout à fait d'accord. R. L.

Les acides gras essentiels, la vitamine B₆ et les autres facteurs dans la guérison de l'acrodynie du rat. Essential fatty

acids, vitamin B₆, and other factors in the cure of rat acrodynia. SCHNEIDER (H.), STEENBOCK (H.) et PLATZ (B. R.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 539. — L'acrodynie expérimentale du rat, comme le syndrome de nécrose de la queue de BURR et BURR, qui paraît très comparable, peuvent être guéris soit par adjonction d'acides gras essentiels (linoléique, arachidonique ou linoléique), soit par adjonction d'un extrait de son de riz. L'extrait de son de riz paraît apporter deux facteurs différents, la vitamine B₆ et un facteur accessoire qui subsiste dans le filtrat des extraits de son de riz traités par la terre à foulon. La vitamine B₆, en l'absence du facteur accessoire, n'assure qu'une guérison temporaire.

R. L.

La carence en vitamine A. III. L'analyse du sang rapportée à une épreuve visuelle. Vitamin A deficiency. III. Blood analysis correlated with a visual test. PETT (L. B.) et LE PAGE (G. A.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 585. — Les épreuves visuelles pour apprécier la carence en vitamine A supposent l'existence d'un rapport entre la vitesse de régénération de la pourpre rétinienne et la quantité de vitamine A présente dans le sang. Le temps de régénération visuelle est estimé d'après la méthode de PETT, et parallèlement la teneur sanguine en vitamine A (et en caroténoïdes) est déterminée par la méthode de LINDQVIST, qui s'appuie sur la coloration bleue de CARR et PRICE, développée sur le sérum convenablement traité. L'extraction de la vitamine A effectuée avec de l'éther de pétrole paraît plus satisfaisante quand on opère à basse température, après saponification et dans un temps aussi réduit que possible. Le temps de régénération visuelle est d'autant plus court qu'on trouve dans le sang une plus grande proportion de vitamine A; ce test permet donc de déceler une augmentation ou une diminution du taux de la vitamine A sanguine.

R. L.

La cyclisation de la vitamine A₁. Cyclization of vitamin A₁. EMBREE (N. D.) et SHANTZ (E. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 649. — Les vitamines A₁ et A₂ sont, comme l'ont montré GILLAN et ses collaborateurs, de structures très voisines, le groupe CH₂OH de la première étant remplacé dans la seconde par le groupe CH=OH—CH₂OH. Toutes deux peuvent être cyclisées par traitement à l'acide chlorhydrique alcoolique et les produits ainsi obtenus présentent un spectre d'absorption ultra-violet avec maxima à 350, 368 et 390 mμ. Toutefois, la réaction de CARR et PRICE donne, dans le cas de la vitamine A₁ cyclisée, un spectre d'absorption analogue à celui de la vitamine A₂, avec maximum voisin de 690 mμ. La vitamine A₁ cyclisée est plus fortement absorbée par l'alumine que la vitamine A₁ cyclisée. Cette technique permettrait d'apprécier les différentes proportions de vitamine A₁ et A₂ présentes dans un mélange.

R. L.

Le métabolisme de la choline. II. Le rapport de la choline, de la cystine et de la méthionine dans la production et la prophylaxie de la dégénérescence hémorragique des jeunes rats. Choline metabolism. II. Interrelationship of choline, cystine, and methionine in the occurrence and prevention of hemorrhagic degeneration in young rats. GRIFFITH (W. H.) et WADE (N. J.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 627. — De jeunes rats ont été soumis, dès le sevrage, à des régimes riches ou en cystine ou en choline. En l'absence de choline, la cystine exerce une action nocive sur le rein et entraîne en particulier une hypertrophie avec hémorragies marquées. L'action toxique de la cystine est empêchée par adjonction suffisante de choline ou de méthionine. La carence

en choline se trouve influencée par la composition protéique du régime. L'adjonction de 40 % de caséine compense intégralement, en effet, l'action considérée comme nuisible de 2 % de cystine. R. L.

Le métabolisme de la choline. III. L'effet de la cystine, des lipides et du cholestérol sur la dégénérescence hémorragique des jeunes rats. Choline metabolism. III. The effect of cystine, fat, and cholesterol on hemorrhagic degeneration in young rats. GRIFFITH (W. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 639. — Une dégénérescence hémorragique rénale peut être provoquée en six jours chez de jeunes rats recevant un régime comprenant 15 % de caséine et une addition suffisante de cystine, de lipides (sous forme de saindoux) ou de cholestérol. Les lésions sont encore plus caractéristiques quand le régime comporte à la fois les trois additions. La choline exerce, dans tous les cas, une action préventive satisfaisante. R. L.

Études de la phosphatase : l'hydrolyse de l'aminoéthylphosphate et du β -glycérophosphate par la phosphatase fécale et rénale. Phosphatase studies : the hydrolysis of aminoethylphosphate and β -glycerophosphate by fecal and kidney phosphatase. BOWERS (R. V.), OUTHOUSE (E. L.) et FORBES (J. C.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 675. — Deux phosphatases, l'une d'origine fécale, l'autre d'origine rénale, ont été étudiées parallèlement dans leur action sur l'aminoéthylphosphate et le β -glycérophosphate de sodium. La présence de chlorure de magnésium est indispensable à l'activation de ces phosphatases, dans lesquelles le pH optimum a été estimé respectivement à 8,8 et 9,2. R. L.

Une microméthode pour le dosage de l'anhydride carbonique du sang et des autres liquides. A micromethod for the determination of carbon dioxide in blood and other fluids. WEST (E. S.), CHRISTENSEN (B. E.) et RINEHART (R. E.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 681. — L'appareil de CHRISTENSEN et FACER, dans lequel la combustion des composés organiques dégage de l'anhydride carbonique, absorbé ensuite par la baryte, peut être légèrement modifié pour le dosage du CO₂ dans le plasma ou autres solutions. Le plasma (ou la solution) est mis en contact avec de l'acide sulfurique à 5 %, et le CO₂ dégagé, fixé par la baryte, est ensuite titré par l'acide chlorhydrique 0,0300 N. Le contrôle de la méthode a été effectué par comparaison avec le procédé manométrique. R. L.

Le dosage des bases totales des produits biologiques par électrodialyse. The determination of total base in biological material by electrodialysis. CONSOLAZIO (W. V.) et TALBOTT (J. H.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **132**, n° 2, p. 753. — Le liquide biologique, préalablement dilué, est traité pendant douze heures au moins par électrodialyse, et les bases totales sont appréciées par rapport aux acides libérés. L'appareil permet le dosage des bases totales du sérum, de l'urine, du sang total, du liquide céphalo-rachidien, etc. R. L.

Propriétés du facteur filtrat du complexe vitamine B₆ avec mise en évidence de sa nature multiple. Properties of the filtrate factor of the vitamin B₆ complex, with evidence for its multiple nature. MOHAMMAD (A.), EMERSON (O. H.), EMERSON (G. A.) et EVANS (H. M.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 1, p. 17. — Les expériences des auteurs faites sur

le rat montrent que le facteur filtrat, considéré comme une portion du complexe vitamine B₆, est constitué par deux éléments différents : l'un qui empêche le pelage de se ternir et qui paraît être l'acide pantothénique (facteur antidermatite du poulet) ou la β -alanine (qui entre dans la composition de l'acide pantothénique) et se montre alcalilabile; l'autre qui stimule la croissance et correspond sans doute au facteur W. Les mélasses de canne, l'extrait aqueux de son de riz et l'extrait de foie sont d'excellentes sources de ces deux facteurs; la levure de bière est pauvre en facteur de croissance et la poudre de lait semble à peu près dépourvue de l'un et de l'autre.

R. L.

Métabolisme minéral des rats soumis à un régime extrêmement pauvre en sodium. Mineral metabolism of rats on an extremely sodium-deficient diet. ORENT-KEILES (E.) et McCOLLUM (E. V.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 1, p. 75. — Des rats de 35 à 40 gr. ont été élevés respectivement avec des régimes purifiés renfermant l'un 0,002 de Na p. 100 et l'autre 0,66. Alors que les uns et les autres consomment approximativement la même quantité d'aliments, les rats privés de sodium voient leur croissance entravée et meurent vers la dix-neuvième semaine. Le métabolisme de l'eau et celui de l'azote sont assez troublés pour expliquer l'insuffisance de croissance. On note enfin chez les rats privés de sodium une rétention accrue de potassium et de magnésium; il semble qu'on assiste ici à une nouvelle répartition des bases en fonction des acides, en vue de créer un équilibre métabolique différent.

R. L.

Choc anaphylactique et métabolisme de l'azote. Anaphylactic shock and nitrogen metabolism in the dog. MILLER (L. L.). *Journ. of biol. Chem.*, 1940, **133**, n° 1, p. 93. — L'injection déchainante de sérum de cheval pratiquée sur un chien préalablement sensibilisé entraîne une augmentation de l'excrétion azotée urinaire sous ses diverses formes : azote total, urée, créatine, acide urique, sans toutefois affecter le taux de la créatinine. Des modifications du même ordre ont été observées chez des animaux présentant une lésion tissulaire nette, même peu étendue, comme dans le cas d'un abcès de fixation. Ceci tend à prouver que les modifications entraînées par la réaction anaphylactique sont d'ordre cellulaire plutôt que d'ordre humoral, les lésions atteignant plus spécialement, ainsi qu'on le suppose, les tissus musculaire et hépatique.

R. L.

Pharmacodynamie.

Dosage comparatif des substances à action spasmolytique sur le cardiospasme artificiel du lapin. BRUCKE (F. Th. von) et JESSERER (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1938, **190**, p. 515-521. — Forte action spasmolytique de l'adrénaline et de ses dérivés sur le cardiospasme, pas d'action de l'éphédrine et de ses dérivés. Action spasmolytique de l'eupavérine plus faible que celle de la papavérine. Activité marquée de la tréentine.

P. B.

Pharmacologie du 1-phényl-2-méthylaminopropane (Pervitine). HAUSCHILD (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1939, **191**, p. 465-481. — Action excitante sur le système nerveux central et action périphérique hypertensive. Action spasmolytique sur l'intestin isolé et la musculature bronchique. Action diurétique.

P. B.

Etude quantitative de l'action exercée par le sulfate d'atropine sur l'œil énucléé de « *Rana esculenta* ». RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1215-1218. — Etude de la durée de contact, des concentrations, et de la constitution du liquide physiologique solvant. P. B.

L'action mydriatique de l'atropine, sur l'œil énucléé de grenouille, varie avec l'acide qui salifie cette base. Comparaison de l'action exercée par le sulfate, le phénylpropionate et le citrate d'atropine. RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1461-1463. — L'activité pharmacodynamique de l'atropine subit, quantitativement et qualitativement, des modifications importantes si l'on change l'acide qui salifie cette base. On retrouve ainsi pour l'atropine le fait mis en évidence par RÉGNIER pour l'activité pharmacodynamique de la cocaïne, du para-aminobenzoyldiéthylaminoéthanol (base de la novocaïne) et de la morphine. Cependant, sur la surface pupillaire on obtient avec les sels d'atropine un ordre d'activité nouveau, fait particulier sur lequel les auteurs se proposent de revenir. P. B.

Influence de divers acides à l'état de sel de sodium sur la surface pupillaire de l'œil énucléé de « *Rana esculenta* ». RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (A.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1584-1586. — Le chlorure et le citrate de Na n'ont aucune action régulière sur la pupille de l'œil énucléé, le phénylpropionate et le sulfate ne sont que relativement peu myotiques. L'action propre de l'acide ne peut donc être invoquée pour expliquer les différences d'action considérables constatées sur l'œil avec les divers sels d'atropine. Elle n'explique pas non plus l'inversion d'action constatée avec le citrate d'atropine. P. B.

Comparaison de l'effet du calcium, de l'atropine et de la scopolamine sur la perte en plasma et les symptômes généraux de l'intoxication par la guanidine. MINOT (A. S.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 243-252. — Un taux alimentaire adéquat de calcium et la médication calcique tendent à diminuer la perte en liquide plasmatique et en protéine du courant sanguin dans l'intoxication guanidique. L'atropine et la scopolamine sont considérablement plus actives que le calcium à cet égard. Une partie de l'effet du calcium doit être due à une diminution de la perméabilité capillaire par les ions Ca. L'effet semblable du calcium et des drogues autonomes semble impliquer le système nerveux autonome à la fois dans l'action toxique de la guanidine et dans la cure apportée par la médication précédente. P. B.

Etude des mécanismes en jeu dans la perte en plasma dans l'intoxication guanidique et dans la prévention de cet effet par l'atropine et par le calcium. MINOT (A. S.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 253-267. — L'hyperactivité prolongée du parasymphatique qu'elle soit due à la guanidine ou à l'excitation électrique du vague droit intact détermine une perte nette de plasma du courant sanguin. L'atropine empêche une telle perte si elle est administrée avant la guanidine ou avant l'excitation électrique du vague. La cause plus directe de la perte en plasma semble être l'activité sympathique soutenue, réaction compensatrice de l'hyperactivité sympathique. En effet, une infusion lente continue d'adrénaline détermine une perte plasmatique chez le

chien normal. L'administration d'adrénaline aux chiens recevant de la guanidine après atropine détermine une perte plasmatique de même degré que celle observée sans atropine. Le tartrate d'ergotamine, à doses suffisantes pour bloquer l'action sympathique, réduit considérablement la perte plasmatique dans l'intoxication guanidique. P. B.

Action de la quercitrine sur l'hyperthermie déclenchée par le dinitrophénol. JENEY (A. VON), ARI (I.) et BARANYAI (P.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, **191**, p. 407-422. — Etude de l'action antagoniste de la quercitrine sur les effets hyperthermisants du dinitrophénol. P. B.

Action antagoniste de la quercitrine et du dinitrophénol sur les échanges respiratoires des rats. JENEY (A. VON) et VALYI-NAGY (T.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, **191**, p. 423-429.

Pharmacologie de quelques dérivés de la vanilline. VINCKE (E.) et NEVER (H. E.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **190**, p. 733-744. — Forte action cholérétique et toxicité faible des dérivés de la vanilline étudiés (divanillyldène-éthylène diamine et divanillyldène-cyclohexanone). P. B.

Développement de l'accoutumance aux arsenicaux organiques chez les animaux de laboratoire. KUHS (M. L.), LONGLEY (B. J.) et TATUM (A. L.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 342-347. — Développement d'une accoutumance nette vis-à-vis de certains arsenicaux organiques chez le rat, le lapin et le chien. Pas de développement d'une accoutumance à l'arsenic minéral chez le rat. Développement d'une accoutumance croisée vis-à-vis de certains arsenicaux organiques, mais non entre les arsenicaux organiques et les arsenicaux inorganiques. P. B.

Pharmacologie des alkyl métaux. II. Triméthylstibine. SEIFTER (J.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 366-377. — Action irritante légère de la triméthylstibine en application locale sur la peau et les muqueuses. Peu d'effet sur les structures non vasculaires (cornée). A cet égard, actions analogues à celle de l'arsenic et du triméthyl-bismuth. Pas de production d'œdèmes ni d'hémorragies. Actions arsénomimétiques sur la pression sanguine du chien. Les doses fortes paralysent les centres cérébraux, mais ne déterminent pas d'encéphalopathie plombomimétique. Les solutions diluées dépriment le cœur et peuvent déprimer ou stimuler le muscle lisse. Les solutions saturées n'ont pas d'effet sur le muscle du squelette ou les terminaisons nerveuses motrices. P. B.

Le traitement antidotique de l'intoxication aiguë par le baryum. RISI (A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, **191**, p. 602-608. — Le traitement antidotique de l'intoxication aiguë par le baryum avec le sulfate de sodium réussit et sauve la vie si ce sulfate est injecté dans les veines en solution isotonique. L'administration buccale de sulfate de sodium n'agit que sur le baryum non résorbé et ne doit être employée qu'avec les injections intraveineuses. Le traitement symptomatique par la morphine ou l'atropine est peu actif et ne touche que l'action intestinale. P. B.

Actions intestinales des purgatifs salins injectés dans les veines. KANDA (Z.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, **192**, p. 64-69. — L'injection intraveineuse de purgatifs salins chez le cobaye ne détermine pas

d'augmentation du péristaltisme de l'intestin grêle ni du gros intestin au repos ou en état d'activité. Ces purgatifs n'ont donc pas d'action excitante spécifique. Action paralysante spécifique exercée par le magnésium et le potassium, antagonisée par le calcium. Le β -thiosulfate est aussi dépourvu d'action que le sulfate. P. B.

Influence sur la pression veineuse de quelques substances pharmacodynamiques. FLEISCH (A.) et KUCHLER (W.). *Arch. internat. Pharm. et Thér.*, 1939, **62**, p. 357-364. — Etude de l'action veineuse de toute une série de drogues par l'enregistrement de la pression artérielle et veineuse chez le lapin et chez le chat. Quatre types de réaction possible. Type I : Hausse artérielle et hausse veineuse, réalisé par l'adrénaline, la solution hypertonique de glucose. Type II : Hausse artérielle et baisse veineuse, réalisé par le pituglandol, la pituitrine, la substance Ciba 2020 et en partie par la coramine. Type III : Baisse artérielle et hausse veineuse, réalisé par l'acétylcholine et l'yohimbine. Type IV : Baisse artérielle et baisse veineuse, réalisé par le nitrite d'amyle. L'histamine provoque chez le lapin la réaction du type IV et chez le chat celle du type III. Les auteurs présentent un tableau qui résume l'action d'une vingtaine d'autres substances pharmacologiques. P. B.

Toxicité comparée de la rhynchophylline, de la mitrinermine et de la mitraphylline. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, p. 777-780. — La toxicité de la mitrinermine est la même que celle de la rhynchophylline (identité du reste des constantes physico-chimiques de ces deux bases végétales). D'autre part, la mitrinermine, alcaloïde diméthoxylé, est plus de dix fois plus toxique que la mitraphylline, qui paraît être le dérivé monométhoxylé correspondant. P. B.

Sur quelques propriétés pharmacologiques d'une drogue alexitère et antimalarique du Guatemala : le Chalchupa. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 462-465. — Pouvoir sympatholytique majeur de cette drogue. P. B.

Action pharmacodynamique de la cryptopine. LUDUENA (F. P.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 1214-1216. — Action excitante intense sur l'utérus isolé ou *in situ*. P. P.

Recherches sur l'action spasmolytique des alcaloïdes résiduels du « Lobelia inflata ». Analyse de l'action asthmatolytique de la teinture de lobélie. RICHTER (R.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmac.*, 1938, **190**, p. 280-295.

Effets vasodilatateurs de l'hydrocinehonidine. RAYMOND-HAMET, *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 429-430. — Les effets hypotenseurs de cet alcaloïde sont dus, sinon exclusivement, tout au moins pour une part importante, à son action vasodilatatrice. P. B.

Action de la vagotonine sur les effets respiratoires provoqués par la caféine et la lobéline. GRANDPIERRE (R.) et FRANCK (C.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 718-720. — L'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation des effets stimulants respiratoires provoqués par l'injection intraveineuse de caféine et de lobéline. Ces effets s'observent, pour cette dernière substance, aussi bien chez l'animal entier que chez

l'animal à sinus carotidiens énervés. L'accroissement des effets respiratoires traduit une augmentation de la sensibilité des centres respiratoires à ces agents pharmacodynamiques. P. B.

Contribution à l'étude de l'héparine. REINERT (M.) et WINTERSTEIN (A.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 47-68. — L'héparine inhibe la coagulation sanguine après injections intraveineuses, intramusculaires ou sous-cutanées pendant une durée dépendant de la dose. Elle est inactive en administration buccale. La dose minimum active en injection intraveineuse est de 50 unités anticoagulantes par kilogramme chez le lapin, en injection sous-cutanée de 8.000 et en injection intramusculaire de 3.000 environ. Après injection intraveineuse, l'action maximum est atteinte deux minutes après l'injection. Après injection intramusculaire ou sous-cutanée, l'action maximum se produit seulement deux à quatre heures après. Bonne tolérance des injections intraveineuses répétées. Faible toxicité. Les doses élevées élèvent nettement la température. P. B.

Etude pharmacodynamique de quelques hémostatiques d'usage courant. DEROUAUX (G.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 100-113. — Le manétol ne possède pas de propriétés hémostatiques, souvent même il prolonge le « bleeding-time ». Les solutions de pectine commercialisées sous le nom de « sangostop » et de « coagucit » constituent des préparations d'une activité puissante et durable. L'adrénalone ou « stryphnon » permet aussi de lutter très efficacement contre les hémorragies. Ces trois derniers produits semblent donner, chez le lapin, des résultats supérieurs à ceux que l'on obtient à l'aide des hémostatiques classiques actifs tels que l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et l'extrait de plaquettes dénommé « coagulène », tout au moins aux doses employées par ROSKAM et DEROUAUX. P. B.

Contribution à l'étude des propriétés tonocardiaques de la caféine, de la théobromine et de la théophylline. CHARLIER (R.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, 62, p. 370-376. — Par enregistrement cardiométrique des variations volumétriques du cœur *in situ* chez le chien anesthésié et vagotomisé, l'auteur a étudié l'action sur la contraction myocardique de la caféine, de la théobromine et de la théophylline. Administrées par voie intraveineuse à la dose de 1/4 de centigramme par kilogramme d'animal, ces trois substances engendrent une augmentation nette et durable du débit cardiaque. Cette augmentation du débit cardiaque a une double origine : d'abord une augmentation par vasodilatation périphérique de la masse du sang veineux de retour au cœur droit, ensuite et surtout une action favorable de ces drogues sur le myocarde lui-même. L'action myocardique propre de ces drogues consiste à déterminer une systole cardiaque plus énergique. Il ne semble pas qu'à dose égale il y ait une différence sensible au point de vue quantitatif entre l'action augmentatrice de ces trois drogues sur le débit cardiaque. P. B.

Effet de l'administration de 2:4 dinitrophénol sur le débit cardiaque et sur certaines autres mesures objectives de la circulation chez l'homme. STEWART (H. J.), CRANE (N. F.) et DEITRICK (J. E.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 65, p. 70-78. — Le 2:4 dinitrophénol augmente la consommation d'oxygène et la différence artérioveineuse de

l'oxygène. Le débit cardiaque est inchangé ou peut être augmenté par minute ou par contraction. Le temps de circulation est inchangé ou peu diminué.

P. B.

Observations sur la fibrillation par le potassium. NABUM (L. H.) et HOFF (H. E.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 322-331. — Le KCl, à doses suffisantes, détermine un blocage étendu dans toutes les parties du cœur, sans égard à la vitesse de l'injection. La conduction dans la branche droite du faisceau disparaît avant celle des autres structures ventriculaires. Quand on injecte le KCl lentement, l'automatisme du nœud sinusal et des autres structures cardiaques est graduellement réduite à zéro. Quand on injecte le KCl rapidement, l'excitation de l'automatisme se produit avant que la dépression ultime ne survienne. Quand l'automatisme est excité en présence de blocage intraventriculaire, la fibrillation ventriculaire en résulte, différant des autres types de fibrillation seulement par la fréquence de la décharge des foyers ventriculaires individuels. Deux éléments sont essentiels dans la genèse de la fibrillation ventriculaire : le blocage intraventriculaire et l'automatisme du ventricule.

P. B.

Effet des injections intraveineuses de sulfate de magnésium sur le système vasculaire. HAURY (V. G.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 433-460. — Le magnésium injecté dans les veines du chien anesthésié et normal détermine une chute de la pression sanguine et une dilatation des organes splanchniques. Il en est de même chez le chien spinal. Vasodilatation également par perfusion du magnésium à travers le système vasculaire de la grenouille. L'action vasculaire du magnésium est périphérique.

P. B.

Sensibilisation au potassium par la vératrine. BACQ (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1369-1371. — La vératrine sensibilise le muscle strié de grenouille à l'action des ions potassium. Cette sensibilisation est susceptible de fournir une interprétation logique des effets de la vératrine sur le muscle strié et peut-être d'autres organes (nerfs, cœur, muscle d'invertébrés). La vératrine peut donc être utilisée pour la mise en évidence des ions potassium (en ce qui concerne le muscle strié tout au moins), de même que l'ésérine permet de déceler la libération de faibles quantités d'acétylcholine.

P. B.

La sensibilisation vératrinique du muscle de grenouille. BACQ (Z. M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 122-124. — La vératrine sensibilise le muscle strié de grenouille non seulement aux ions K, mais aussi, et dans une égale mesure, aux ions Rb, NH₄, Cs et Ba. L'aconitine partage cette propriété de la vératrine.

P. B.

Pharmacologie de la germérine et de ses produits de dédoublement. HAAS (H. T. A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **139**, p. 397-410. — Action de cet alcaloïde du *Veratrum album* analogue à celle de la protovératrine et de la vératrine. Sur l'animal intact, chute de la pression sanguine et, après vagotomie, élévation de la pression. La germérine est un ester-alcaloïde. Ses produits de dédoublement, la protovératridine et la germine, ont une action plus faible. Comme la protovératrine, la germérine détermine une paralysie progressive précédée d'une excitation courte.

P. B.

Pharmacologie de la germérine. II. HAAS (H. T. A.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **189**, p. 414-420. — La germérine agit sur les centres végétatifs : forte action primaire sur le centre respiratoire, excitation vagale centrale avec altération de l'activité cardiaque et chute de la pression sanguine. Action également sur le système nerveux parasympathique périphérique chez l'animal décapité après blocage du vague et sur les organes isolés, en partie dans le sens d'une action excitante, en partie dans le sens d'une paralysie. L'atropine inhibe l'action de la germérine sur le cœur, l'intestin et la pression sanguine. La germérine détermine également un renversement des effets de l'excitation du vague et de l'action des substances excitant le parasympathique, muscarine, acétylcholine et pilocarpine. Action sur le sympathique du chat décapité, sensibilisée par la cocaïne et renversement de son action hypertensive par l'ergotamine. P. B.

Recherches sur l'absorption et l'élimination de l'alpha (p-amino-phényl-sulfamido) pyridine (corps 693) chez l'animal et chez l'homme. HALPERN (B. N.), DUREL (P.), DUBOST (P.) et ALLINKE (M.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 755-758. — Bien que très faiblement soluble dans l'eau (1 pour 2.000), le 693 administré *per os* passe rapidement dans le sang, le liquide céphalo-rachidien; le maximum y est atteint vers la quatrième heure. Le produit s'élimine presque totalement par voie rénale en quarante-huit heures à soixante-douze heures. Introduit dans l'organisme par voie parentérale, sous forme de son sel sodique, le 693 s'y retrouve à des concentrations sensiblement plus élevées que lorsqu'il est donné par voie buccale, mais le rythme de l'absorption et de l'élimination est semblable. Une partie du produit est transformée et éliminée par certaines espèces animales (singe) sous forme de dérivé conjugué (acétylé). P. B.

Pharmacologie du strontium. II. Action sur la motilité bronchique. BORLANI (A.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, **62**, p. 17-29. — Action broncho-constrictrice. P. B.

Effet de l'anoxémie sur l'absorption du sulfate de magnésium par l'intestin grêle. NORTHUP (D. W.) et VAN LIERE (E. J.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, **62**, p. 475-478. — Chez le chien barbiturisé, soumis à divers degrés d'anoxémie allant de 15,32 % à 8,35 % d'oxygène, la vitesse d'absorption du SO_4Mg reste inchangée. Les animaux témoins absorbent 13,7 % de SO_4Mg et ceux soumis à l'anoxémie 13,5 %. L'imperméabilité de l'intestin à ce sel est ainsi seulement relative. L'anoxémie ne semble donc pas augmenter la perméabilité intestinale. P. B.

Sur une nouvelle classe de corps antibactériens : l'acide p-nitrobenzoïque et ses esters. MAYER (R. L.) et OESCHLIN (Ch.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, **62**, p. 214-230. — L'acide p-nitrobenzoïque et certains de ses dérivés ont une action chimiothérapique marquée dans les infections à streptocoques et à pneumocoques. Cette action peut être rapprochée de celle des dérivés soufrés et attribuée, dans les deux cas, à la présence simultanée d'un groupe principal (fonction azotée aromatique) et d'un groupe secondaire (fonction soufrée ou carboxylée). P. B.

Toxicité aiguë, cumulative et chronique de la 2-sulfanilyl-aminopyridine et de la di-(p-acétyl-aminophényl)-sulfone. MOLLITOR (H.), ROBINSON (H.) et GRAESSLE (O.). *Arch. intern. Pharm. et Thér.*, 1939, **62**,

p. 281-294. — La toxicité aiguë par voie buccale du rodilone et du dagénan chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe est considérablement plus faible que celle de la sulfanilamide. En administration répétée, le rodilone détermine une cyanose marquée. Après administration buccale de doses suffisamment élevées de dagénan, formation d'urolithes chez le rat, le lapin et le singe, mais non chez la souris et chez le chien. Ces urolithes sont formés par le dérivé acétylé du dagénan.

P. B.

Action expérimentale des glucosides de l'« Adonis vernalis » administrés par voie cisternale. MERCIER (F.) et DELPHAUT (J.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, p. 319-322. — Les deux glucosides de l'*Adonis*, administrés par voie cisternale, possèdent des propriétés neurotropes manifestes. Dans un premier stade, ils excitent les centres vasomoteurs et respiratoires, qu'ils paralysent dans un deuxième temps. L'adonivernoside paraît plus actif par cette voie et présente une action respiratoire plus brusque et une meilleure action spasmolytique bulbaire. L'adonivernoside est plus toxique par voie cisternale que l'adonidoside et l'est moins que ce dernier par voie veineuse.

P. B.

Sur le dosage biologique des glucosides de l'« Adonis vernalis » chez le cobaye. MERCIER (F.) et MACARY (M^{lle} S.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 378-380. — Les résultats obtenus par les auteurs en utilisant la méthode de KNAFFL-LENZ sur le cobaye pour le dosage biologique des glucosides de l'*Adonis vernalis* confirment la différence de toxicité de ces deux glucosides déjà constatée par perfusion intraveineuse chez le chien, mais les doses minima mortelles moyennes chez le cobaye sont très différentes, du point de vue de l'ordre de grandeur, de celles déterminées chez le chien par des techniques analogues. C'est ainsi que la dose minimum mortelle par kilogramme d'adonidoside passe de 0,70 milligr. chez le chien à 5,4 milligr. chez le cobaye. Pour l'adonivernoside, la dose minimum mortelle par kilogramme s'élève de 1,75 milligr. chez le chien à 9 milligr. chez le cobaye. Le cœur de cet animal semble donc particulièrement résistant à l'action toxique des glucosides de l'*Adonis vernalis*.

P. B.

Note pharmacologique préliminaire sur une Asclépiadacée du Dahomey : l'Assonbo-Kan (« Omphalogramus nigrifolius » M. E. Bz). MERCIER (F.) et VIGNOLI (L.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **130**, p. 1285-1288. — Cette plante appartient au groupe des digitaliques et elle doit son activité pharmacodynamique et sa toxicité à un complexe glucosidique comme toutes ces drogues.

P. B.

Sur la sensibilité au calcium des animaux traités par la digitale. LA BARRE (J.) et VAN HEERSWYNGHELS (J.). *Arch. internat. Pharm. et Théor.*, 1939, **64**, p. 233-245. — Hypersensibilité au calcium des chats digitalisés. Chez l'animal digitalisé, le gluconate de calcium provoque l'apparition immédiate du rythme extrasystolique, auquel font suite la fibrillation ventriculaire et la mort de l'animal.

P. B.

Essais d'irradiation par les ondes courtes du cœur isolé, normal et pathologique (intoxiqué). BLOMMERS (J.). *Arch. internat. Pharm. et Théor.*, 1939, **62**, p. 231-233. — Le cœur isolé du lapin, normal ou intoxiqué par l'histamine, la strophanthine ou le phosphore, montre une augmentation des concentrations sous l'influence d'une irradiation par les ondes courtes.

P. B.

Etude sur les glucosides naturels du « Digitalis lanata », de leurs effets sur l'efficacité cardiaque et de leur toxicité. MOE (G. K.) et VISSCHER (M. B.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1938, **64**, p. 65-83.

Action de la digoxine sur la teneur en potassium du muscle cardiaque. WEDD (A. M.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 268-274. — La digoxine ne détermine une diminution du taux du potassium du muscle cardiaque qu'aux doses toxiques et non aux doses physiologiques.

P. B.

Sur la question de la résistance élevée des rats à la digitale. Recherches sur la cumulation glucosidique du cœur isolé sur la circulation coronaire fermée. GENUIT (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **188**, p. 285-301.

Sur les conditions de fixation et de répartition de la digitale et de la k-strophantine chez le cobaye d'après des recherches sur la circulation coronaire fermée du cœur isolé. GENUIT (H.) et ESCHBACH (W. H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **188**, p. 302-316.

Sur la signification du composant sucré dans la molécule de k-strophantine au point de vue stabilité, faculté d'élimination et autres conditions d'action. LENDLE (L.) et PUHLMANN (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, **190**, p. 296-308.

Influence de l'urée sur l'action de la strophantine sur le cœur isolé de grenouille. HEIM (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, **191**, p. 581-586. — L'action toxique et thérapeutique de la strophantine sur le cœur isolé de grenouille est renforcée par l'urée, qui augmente la surface absorbante de la strophantine au niveau du muscle cardiaque par des modifications d'état physico-chimique des albumines musculaires.

P. B.

La résorption entérale de la g-strophantine et son influence par la digitonine. SVEC (F.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1939, **192**, p. 18-25.

Détermination de la dose létale de sulfate de spartéine chez le cobaye. RAYMOND-HAMET. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 895-897.

Effets toxiques et cardiovasculaires du « Gelsemium elegans ». CAHEN (R.) et MOISSET DE ESPANÈS (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, **131**, p. 686-689. — Chez la grenouille et chez le cobaye, la toxicité des extraits fluides de *Gelsemium elegans* et de *Gelsemium sempervirens* est sensiblement la même. L'extrait de *G. elegans* exerce, à doses moyennes, sur le chien chloralosé, un effet hypotenseur durable qui semble d'origine cardiaque et qui est précédé d'une vasoconstriction rénale s'observant même aux doses faibles non hypotensives. L'effet cardiovasculaire de l'extrait de *G. elegans* est plus intense que celui de *G. sempervirens*.

P. B.

Action du métrazol sur le système circulatoire. HAURY (V. G.) et GRUBER (Ch. M.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 227-234. — Les faibles doses de métrazol (5 à 10 milligr. par kilogramme) déterminent essentiellement une augmentation de volume de l'organe pléthysmographié avec

une chute simultanée de la pression sanguine. Les fortes doses (20 milligr. par kilogramme) augmentent d'abord, puis diminuent le volume de l'organe. La pression sanguine tombe pendant la dilatation splanchnique et s'élève pendant la constriction. Les fortes doses de métrazol produisent, chez l'animal spinal seulement, une dilatation splanchnique et une chute de la pression sanguine. La fréquence du cœur n'est pas sensiblement modifiée. Les variations de la pression sanguine et du volume splanchnique sont identiques, que les vagues soient coupés ou soient intacts. L'action du métrazol est indépendante des surrénales. Ce corps présente une action à deux seuils : a) une action périphérique qui détermine une dilatation splanchnique et une chute de la pression sanguine et b) une action centrale qui détermine une constriction splanchnique et une élévation de la pression sanguine. Les doses fortes provoquent régulièrement des convulsions chez les chiens normaux et chez les chats décérébrés, convulsions d'origine médullaire.

P. B.

Apnées toxiques et bleu de méthylène : empêchement de l'apnée adrénalinique, inversion de l'apnée par yohimbine.

HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et QUINQUAUD (A.). *Arch. internat. Pharm. et Thé.*, 1939, **62**, p. 14-16. — Le bleu de méthylène s'oppose, chez le chien, à l'inhibition du centre respiratoire par les substances apnéisantes, l'adrénaline et l'yohimbine. Entre ces poisons, il y a cependant une différence; avec l'adrénaline, mouvements respiratoires simplement moins amples, avec l'yohimbine, inversion et tout de suite après l'injection crise polypnéique très marquée. Dans leur ensemble ces faits rapprochent le bleu de méthylène de l'apomorphine.

P. B.

Le traitement de l'intoxication cyanhydrique par l'association du thiosulfate de sodium et du nitrite de sodium.

ETTELDORF (J. N.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 425-431. — La concentration mortelle de HCN dans l'air inspiré se manifeste par l'apparition des convulsions, et l'exposition à des concentrations convulsivantes pendant quinze minutes ou plus est suivie de la mort. L'association du thiosulfate de sodium et de nitrite de sodium protège pendant une durée considérable contre les concentrations normalement convulsivantes. Quand la concentration convulsivante a été atteinte, le traitement est inactif.

P. B.

Effet du chlorure de potassium sur l'iris normal et énérvé.

SEAGER (L. D.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 202-205. — Les solutions de KCl de 0,005 à 4,0 % contractent l'iris du globe oculaire intact ou excisé de la grenouille. L'adrénaline à 1 : 10.000 dilate la pupille ainsi contractée, même quand les doses de KCl sont très élevées. Les solutions de KCl (1,1 on 5,0 %), en injection sous-conjonctivale dans les bulbes normaux ou sympathectomisés des lapins normaux non anesthésiés, déterminent de la constriction. Cette constriction est antagonisée sur l'œil sympathectomisé par l'administration d'adrénaline à 1 : 10.000 par voie intramusculaire. Pas d'action adrénalinique du K sur l'iris de lapin ou de grenouille.

P. B.

Comparaison expérimentale de certains agents stérilisants de la peau.

BASS (A. D.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **66**, p. 279-288. — Etude de l'action stérilisante cutanée des chlorures pyridyl-mercurique et

propylmercurique. L'alcool éthylique à 70 % stérilise en moyenne 27,7 % des aires cutanées et les chlorures mercuriques étudiés 38 à 80 %.

P. B.

Effets de l'ingestion de plomb sur l'organisme. II. Etudes sur le chien. HORWITT (M. K.) et COWGILL (G. R.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 289-301.

Produits de l'irradiation ultraviolette de la sulfanilamide. FOX (Ch. L. jr), CLINE (J. E.) et OTTENBERG (R.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 99-106.

Etudes sur l'excrétion de la sulfanilamide par les glandes digestives. CARRIYER (H. M.) et IVY (A. C.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 302-314. — La sulfanilamide est excrétée dans la bile, le suc pancréatique, le suc gastrique, le suc intestinal et la salive du chien en proportions appréciables. Les taux de sulfanilamide (8 à 12 milligr. pour 100) qui sont bactériostatiques peuvent être atteints dans la bile hépatique. La sulfanilamide apparaît dans la bile avec une concentration sanguine aussi basse que 1,3 milligr. pour 100 cm³. Le sulfanilamide n'est pas franchement toxique pour le foie aux doses de 0,66 à 1,3 gr. par voie buccale et par jour pendant trois jours chez les chiens pesant 7 à 12 kilogr.; tendance à une diminution de l'acide cholique et à une augmentation des pigments. La concentration du sulfanilamide dans le suc pancréatique est parallèle à celle dans le sang, mais est plus basse. L'excrétion de ce corps par le pancréas se produit avec une concentration sanguine aussi basse que 2,1 milligr. pour 100 cm³. Le suc gastrique, parmi toutes les sécrétions examinées, présente la concentration la plus élevée en sulfanilamide; elle peut atteindre 50 milligr. pour 100 cm³ de suc quatre à six heures après l'ingestion de 2 gr. du corps chez des chiens pesant 8 à 13 kilogr.

P. B.

Action nerveuse du sulfate de phényl-1-amino-2-propane. MEIDINGER (F.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, 128, p. 748-751. — Ce corps agit sur le nerf moteur et sensitif par abolition de l'excitabilité; sur l'excitabilité médullaire, à faible dose par excitation, à forte dose par paralysie; sur les centres corticaux par excitation des neurones centraux; sur la température normale du lavin par augmentation; cette élévation est annihilée par le 883 F. On peut donc penser à une excitation du sympathique par le sulfate de phényl-1-amino-2-propane.

P. B.

Action de la prostigmine. Modifications de l'intensité de la perfusion et du potentiel de démarcation du muscle de grenouille. MIES (H.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 190, p. 658-665. — L'action de la prostigmine, à ce point de vue, dépend de la périphérie et avant tout de la quantité d'acétylcholine formée à la périphérie. La valeur de la dose de prostigmine exerce aussi une influence, ainsi que la valeur de l'inhibition estérasique.

P. B.

Action vasodilatatrice de la prostigmine. PERLOW (S.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 66-72.

Toxicité de la nicotine pour les souris. HEUBNER (W.) et PAPIER-KOWSKI (J.). *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1938, 188, p. 605-610. — La dose mortelle moyenne de la nicotine pour la souris blanche est par la voie sous-

cutanée de 16 milligr. par kilogramme, une fois et demie celle par voie buccale. Même activité du tartrate et de la base libre. La répartition de la dose sur trois à six heures augmente la tolérance de deux à trois fois. L'administration quotidienne de doses fractionnées de la dose mortelle plus élevées détermine dans les jours et les semaines suivantes plutôt une augmentation de la sensibilité que de la tolérance. P. B.

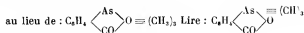
Etudes sur le synergisme et l'antagonisme des drogues. III. Nouvelles études sur l'action de la nicotine et de l'ésérine sur les ganglions sympathiques. LINEGAR (Ch. R.), HERWICK (R. P.) et KOPFANYI (Th.). *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1939, **65**, p. 191-204. — Les doses

modérées d'acétylcholine ou les faibles doses potentialisées par l'administration antérieure d'ésérine déterminent des élévations marquées de la pression sanguine chez les animaux atropinisés. Cette réponse pressive à l'acétylcholine est le résultat de l'excitation des ganglions vaso-constricteurs prédominant sur l'action vaso-dilatatrice périphérique de l'acétylcholine. La nicotine à doses appropriées supprime l'élévation de la pression sanguine déterminée par l'acétylcholine et la transforme en une chute. La chute de pression provoquée par l'acétylcholine après nicotine n'est pas due à la sensibilisation des vaso-dilatateurs, car la nicotine n'augmente pas la chute provoquée par l'acétylcholine; elle est due à une atropinisation incomplète. Une nouvelle injection d'atropine supprime la chute déterminée par l'acétylcholine après nicotine. Quand les doses modérées d'acétylcholine déterminent une chute de la pression après nicotine, des fortes doses d'acétylcholine peuvent produire une élévation. De même, l'ésérine ou la prostigmine à doses deux fois supérieures à celles de nicotine rétablissent l'action vaso-pressive de l'acétylcholine. Le renversement nicotinique de l'effet presseur de l'acétylcholine est dû à deux facteurs : a) dépression des cellules ganglionnaires vis-à-vis de l'acétylcholine, s'opposant ainsi à l'effet presseur et b) action muscarinique originale de l'acétylcholine incomplètement antagonisée par l'atropine. L'ésérine s'oppose à l'action de la nicotine en abaissant le seuil des cellules ganglionnaires vis-à-vis de l'acétylcholine. L'atropine s'oppose simplement à l'action muscarinique de l'acétylcholine, laissant son action nicotinique non touchée. Chez l'animal nicotinisé il est impossible de démontrer la présence de sympathine libérée par les injections d'acétylcholine qui avant l'administration de nicotine élèvent la pression sanguine et relâchent temporairement l'intestin. P. B.

ERRATA

Mémoire G. PETIT :

Page 181 avant dernière formule :



Mémoire RAYMOND HAMET :

Page 316, première ligne du tableau (au-dessous du mot MORTS), lire : 6 (et non 66).

Le Gérant : MARCEL LEHMANN

Imprimé par l'Ancien Imple de la Cour d'Appel, A. MARETHEUX, Dir., 1, r. Cassette, à Paris (France)



TABLE DES MATIÈRES

DU TOME XLVIII

(1941)

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*.
L'abréviation (an.) indique que l'article mentionné est l'analyse bibliographique
d'un ouvrage nouveau. — L'abréviation PHYT., suivie d'un nombre en chiffres italiques
renvoie à une page de la rubrique spéciale *Phytopharmacie*.

	Pages.		Pages.
A		Acides aminés dans le sérum	59
Académie française. Prix FABIEN..	130	— —. Dosage des — — par formol- titration	329
— de Médecine. Président.....	20	— — souffrés et croissance des rats.	200
— —. Election	75	— arsiniques	99
— —. Vœux pour le réapprovi- visionnement en médicaments	69	— arsoniques	36
Accidents du travail. Tarif des frais pharmaceutiques	156	— camphosulfoniques	289
Accoutumance à l'As organique....	391	— gras et acrodynie du rat	386
Acétate d'urane pour microdosage du sodium	385	— N-méthylbarbituriques	63
Acétone pour l'extraction des alca- loïdes	120	Acrodynie du rat	386
Acétylcholine. Antagonisme	400	Actions toxiques potentielles	198
— potentialisée par éserine.....	400	Activité androgène	62
— et circulation cérébrale	204	Adhésifs et sulfate de cuivre.. PHYT.	42
— Dosage biologique	55	Adité du Dahomey	365
— Effets inversés de l' —	208	Adonis cupaniana. Akènes d' — ..	202
Acétyl-β-méthylcholine. Isomères.	127	— vernalis. Glucosides	396
Acide ascorbique dans les tissus....	200	Adrénaline. Apnée par l' — ..	271, 272, 398
— du piment et de la tomate....	383	— et cardiospasme	389
— camphosulfonique et gluconate de calcium	382	— Effets inversés de l' —	208
— cyanhydrique. Coefficients de partage	57	— ingérée et glycémie	207, 336
— —. Intoxication	398	— et amines sympathomimétiques..	334
— hippurique. Dosage colorimétri- que	58	— Action sur les ganglions sympa- thiques	335
— lactique. Dosage	59	— Effet persistant sur l'intestin....	272
— —. Déséquilibre alimentaire....	251	— et intestin isolé de cobaye.....	208
— méthylène-disalicylique	202	— et véronal sodique	272
— nicotinique dans le sang	122	Adrénaliniques et antagonisme du vague	126
— — et coenzyme I	200	— et muscles lisses	272
— pantothénique pour le poulet... — et croissance des rats	60 384	Adrénalone (ou Stryphonon)	393
— para-nitrobenzoïque contre les infections bactériennes	395	Adrénoxine et intestin isolé	208
— périodique pour doser l'ac. lacti- que et l'ac. pyruvique	59	Affections mentales. Thérapeutique (an.)	378
— pyruvique. Dosage	59	Afrique. Les Erythrophleum de l' — occidentale. Étude botanique	362
— silicotungstique pour doser les alcaloïdes	273	Ajmaline, ajmalinine	149
— pour doser la vitamine B ₁	329	Albumine. Poids moléculaire	385
— urique dans le sang	200	Alcaloïde et imide	381
Acides. Action sur l'œil de gre- nouille	390	Alcaloïdes. Action du réactif iodo- cuvreux	120
— aminés. Dosage de l'arginine	60	— Extraction par l'acétone	120
		— Camphosulfonates d' —	381
		— Dosage biologique	301
		— Dosage colorimétrique par l'ac. silicotungstique	273
		— Kjeldahlisation des —	119
		— des <i>Rauwolfia</i>	149
		Alcalose et rachitisme	331

	Pages.		Pages.
Alcool. Influence de l' — ingéré....	203	Arginine. Dosage de l' —	60
—, Action sur la peau	399	—, Production d' —	385
—, Dosage dans le sang	383	Arrêté du 13 décembre 1940, rela-	
Aliments de remplacement (<i>an.</i>)....	328	tif aux circonscriptions d'études..	15
— du bétail	156	— du 18 février 1941 : Lutte contre	
Alimentaires. Contrôle des pro-		le doryphore	PHYT. 17
duits —	156	— du 3 avril 1941. Création de Syn-	
Alkyl-métaux. Triméthylstibine....	391	dicates de défense	PHYT. 19
Alkyl-nitrites. Pharmacologie..	127, 128	— du 18 septembre 1941, concernant	
Allemagne. Horaire des pharm-		la nomination de professeurs....	141
acies	156	Arrow-root. Usages	203
—, Défense des plantes	PHYT. 31	Arsanthrène	187
Amines sympathomimétiques et		Arséniate de plomb. Intoxications	
adrénaline	335	saturnine et arsenicale par l' — ..	
—, Action après décérébration		PHYT. 45	
chez le chat	335	Arsenic. Extraction de l'urine	121
Amino-alcools du tétrahydrocarbazol		Arsenicaux. Accoutumance aux — ..	391
Amino-carbazols. Pharmacologie ..	64	—, Besoins en —	PHYT. 9
Aminoéthylphosphate. Hydrolyse		—, Production	PHYT. 32
par les phosphatases	388	— fixés par les protéines.....	330
α-p-amino-phényl-sulfamidopyri-		— à arsenic trivalent, 33, 62, 88, 90,	
dine	395	98, 100	
Ammonium de cuivre.....	PHYT. 43	— à arsenic pentavalent, 36, 89, 92,	
Amphétamine (benzédrine)	272, 336	99, 102, 104	
Amylacés. Dosage des — dans les		Arsénobenzène	95
produits de charcuterie.....	340	Arsénoïques	94
Amylase pancréatique. Solubilité..	384	Arsindol	186
Amytal. Effet inhibiteur	63	Arsines. Les — (<i>Revue</i>).....	29, 88, 179
Analgsiques benzéniques	63	— intranucléaires	186
Analyse et synthèse organiques (<i>an.</i>)..	375	— secondaires	96
Androstérone dans l'urine.....	123	— tertiaires	179
Anémies et médicaments (<i>an.</i>)....	53	Arsonium. Sels d' — quaternaires ..	184
— par ingestion de cholestérol....	60	Artérénol	335
— des poulets par manque de vita-		Assistance médicale gratuite. Com-	
mine	386	mission départementale	90
Anesthésiques. Coefficients de par-		Association des Internes en Phar-	
tage avec C.N.H.....	57	macie (Paris)	20
— locaux dérivés du biphényle	204	— des Docteurs en Pharmacie ...	93
Aneurine et fermentation alcoolique..	271	— professionnelle de la Phytophar-	
Anhydride carbonique. Dosage.....	124	macie	PHYT. 25
—, Microdosage dans le plasma,		Assonbo-Kan du Dahomey	396
etc.	388	Astragalus boeticus	203
Année thérapeutique (<i>an.</i>).....	270	Atomistique et Chimie (<i>an.</i>).....	196
Anoxémie et sulfate de magné-		Atropine et guanidine	390
sium	395	— et œil énucléé	390
Anoxia villosa	PHYT. 12	—, Sels divers d' —	390
Antagonisme de la nicotine avec		Autoclave. Stérilisation à l' —	137
l'ésérine	400	Auto-vaccins. Autorisations....	88, 145
— quercitrine et dinitro-phénol....	391	Avitaminoses et thiamine	61
— du sympathique et du vague par		Ax-les-Thermes. Eaux sulfurées ..	143
les adrénaliniques	126	Azote et choc anaphylactique	389
Anthracnose du noyer	209	Azotites. Recherche en hydrologie..	329
Antianémiques et anémies (<i>an.</i>)..	53		
Anticatalase	61		
Antipaludiques. Médicaments —			
(<i>an.</i>)	52		
Antipyrine. Réactions colorées	201		
—, Camphosulfonate d' —	204		
Apiol. Recherche toxicologique....	280		
Apnées toxiques et colorants	271		
— — et apomorphine	272		
— — et bleu de méthylène	398		
Apomorphine et apnées toxiques....	272		
Apothicaire de Picardie	11		
— de Louis XVIII	79		
Appellation contrôlée Champagne..	133		
Approvisionnement. Etat des —			
en produits pharmaceutiques....	58		

B

Babeurres. Défection et analyse..	338
Baicaloside	383
Balaninus elephas (« petit ver » des	
châtaignes)	PHYT. 26
Banane sèche (<i>an.</i>)	380
Barbiturates. Action sur le foie et le	
cerveau des rats	63
Barbituriques. Effets inhibiteurs... 63	
— et hypertension adrénalinique... 272	
—, Métabolisme et excrétion..... 63	
— dans l'urine	120

	Pages.		Pages.
Baryum. Intoxication par le —	391	Camphosulfonate de pyramidon ..	204
Bases. Dosage des — totales par		— de sodium	286
Electrodialyse	388	Camphosulfonates. Pharmacodyn-	
Batrachiens. Action du Mn.....	354	mie..... 5, 71, 155, 230, 285,	341
Bauhinia reticulata	383	— d'alcaloïdes	381
Béluga (poisson)	227	Camphre. Action vasculaire.....	155
Benzédrine. Pharmacologie, 272,		— Etude pharmacodynamique du —	
334, 335, 336		et des camphosulfonates' 5, 71,	
— Effets sur le métabolisme et sur		155, 230, 285,	341
le cœur	336	— Isomères optiques	233
— Synthèse de la —.....	202	— Dérivés d'oxydation du —	230
Benzopyrène dans le régime	200	Carbazol. Effets dépresseurs et anal-	
Benzoquinones. Activité vitaminique		gésiques des dérivés du — (I et II).	64
K	271	Carboxy-sulfamido-chrysôidine, ré-	
Berbérine. Plantes à —	222	actif de la sulfanilamide	121
Berberis laurina	215	Carcharias glaucus (peau bleue)...	227
Beurre de cacao. Succédané du —,	382	Cardiopathies et oxygène.....	331
Bile et sulfamide	399	Cardiospasme du lapin	389
Biochimie. Eléments de — médi-		Carence calcique et régime (an.)...	380
cale (an.)	269	Carotène. Dosage colorimétrique....	386
Biologie végétale (Revue de — —)		Carpocapse. Traitement de prin-	
La culture des tissus végétaux....	168	temps	PHYT. 16
— — Précis de — — (an.).....	327	— de la Châtaigne	PHYT. 26
Biphényle. Dérivés du —	204	— du Noyer	PHYT. 34
Blancs d'œufs. Intoxication par —.	330	Catalase. Immunochimie	61
Bleu de méthylène et apnée toxi-		Catalogue des thèses de la Faculté	
que	398	de Pharmacie de Paris.....	135
— — Barbiturales et réduction du		Catalyseurs et alcaloïdes	119
—	63	Cations. Dosage des — dans les cen-	
— de toluylène et apnée toxique...	271	dres des tissus mous	124
Botanique. Parenté — et constitution		— plomb et thallium	56
chimique	325	Cécidomyie des jeunes poires. PHYT.	3
Botrytis tenella (V. <i>Isaria densa</i>).		— des feuilles	PHYT. 6
Bouillies cupriques pour les trai-		Cellule végétale. Action des toxi-	
tements de printemps PHYT.	8	ques	198
— — contre le mildiou PHYT.	42	Cellulose. Dosage rapide	201
Bourses d'études en pharmacie....	75	Cendres des tissus mous	124
Brésil. <i>Berberis laurina</i>	202,	Centaurea scabiosa. Chimie.....	200
Brome dans les cheveux	121	Centre national de la Recherche	
Bromure de méthyle comme insecti-		scientifique	77
cide	PHYT. 29	— de recherches agronomiques du	
Bronches et Strontium	395	Sud-Ouest	133
Broussonetia et cochenille.. PHYT.	7	Certificats d'études supérieures....	142
Bruches et légumes secs.... PHYT.	36	— phytosanitaires	PHYT. 22
Bruchus divers	PHYT. 37	Cerveau et bleu de méthylène....	63
Butyl-arsenic	188	— et hypnotiques	63

C

Cacaos et produits dérivés.....	95
Cacodyles	97
Café. Aurons-nous un — français ?..	372
— mexicain (<i>Astragalus baeticus</i>)..	203
Caféine. Réaction et dosage.....	57
— Action tonocardiaque.....	393
— et système nerveux	205
— et muscle strié	206
— et vagotonine	392
Caisse d'entraide pour les phar-	
maciens sinistrés	3
Calcémie. Réserve alcaline et —. 21.	331
Calcium et digitale	396
— Carence de —	380
— et guanidine	390
Camphosulfonate d'antipyrine	204
— de diéthylènediamine	286

Chalchupa de Guatémala.....	146,
Chalchupines A et B	151
Chambre des fabricants de produits	
pharmaceutiques	125
— des droguistes en pharmacie et	
répartiteurs des produits pharma-	
ceutiques	126
— départementale des Pharma-	
ciens de la Seine	154
Champagne. Appellation contrôlée..	133
Charbon bactérien et sulfamides....	331
Charcuterie. Défécation et analyse..	340
Chat. Membrane nictitante	272
— décébré et amines	335
Châtaignes. La protection des —	
PHYT.	25
Chauffage discontinu	136,
141	
Chef de laboratoire. Concours de —	
— de Chimie biologique des Hô-	
pitaux de Paris	93
Chemin de fer transafricain	44

	Pages.		Pages.
Cheveux. Présence de brome.....	121	Cœur. Action du <i>Gelsemium elegans</i> ,	
Chimie industrielle. Précis de —		206,	207
(an.)	117	— Action du gui	128
— organique biologique (an.)....	374	— Potassium et digoxine.....	397
— des parfums (an.).....	375	— de cobaye et glucosides de l' <i>Ado-</i>	
Chloralose dans l'urine	121	<i>nis vernalis</i>	396
Chloramide pour traiter les châtai-		— de grenouille et gui	128
gnes	28	— et hespérétine	206
Chloramine pour chlorer l'eau....	331	— Action des camphosulfonates.	290
Chlore. Dosage dans le sang et le		— isolé de cobaye et strophantine..	397
lait	199	— de crapaud et quinine.....	205
Chlorhydrate de strychnine. Toxi-		— de grenouille et strophanthine.	397
cité	306	— de lapin irradié par ondes	
Chlorovinylchlorarsines	119	courtes	396
Chlorures. Dosage par la dichloro-		— de rat et digitale	397
fluorescéine	60	Coffea canephora	373
— Répartition des —	199	Colchicine. Effets circulatoires	207
Chlorure de palladium et C O.....	58	Collidine. Précipitation de la — ..	127
— de phénarsazine	120	Collutoire iodé officinal	124
— de potassium. Effet sur l'iris..	398	Colombie. <i>Rauwolfia heterophylla</i> .	146
— propyl-mercurique	398	Colorimétrie des acides aminés	59
— pyridylmercurique	398	— de l'acide hippurique	58
— de sodium. Injections hypertoni-		— de l'arsenic	58
ques	199	— des alcaloïdes	273
Choc anaphylactique et azote.....	389	— de la quinine	59
Cholestérol. Anémie par —	60	— de la sulfanilamide	121
Choline. Rôle dans le régime, 200,	388	— de la vitamine A	386
— Métabolisme chez les jeunes rats.	387,	Comité consultatif de l'iode	51
388		— d'organisation des industries et	
— Régime pauvre en —	331	du commerce des produits phar-	
Cinchophène. Effet dépresseur lé-		maceutiques 12, 14, 34, 86,	133
ger	63	— technique des spécialités	126
Circonscriptions d'études pharma-		Commission départementale de l'A.	
ceutiques	45	M. G.	90
Circulaire du 6 mars 1941, au sujet		Concours. (Voir : <i>Internat des Hô-</i>	
du stage en pharmacie.....	32	<i>pitaux</i> , <i>Chef de laboratoire de</i>	
Circulation et métrazol	397	<i>chimie</i> , <i>Pharmacien des Hôpitaux</i> ,	
— cérébrale et ergotamine.....	205	<i>Pharmacien des Hôpitaux psychia-</i>	
Cire de <i>Tinospora crispa</i>	23	<i>triques</i> , <i>Prix de la Faculté</i> , <i>Prix</i>	
Citations homologuées, 76, 88, 128,	149	<i>de l'Internat</i>).	
Citrate d'atropine	390	Conférences. Les — du stage	25
Classification chimique	381	— de perfectionnement de l'Inter-	
Coagucit	393	nat en pharmacie	43,
Cobaye. Anémie par cholestérol....	60	131	
— Action de la strophanthine.....	126	Confitures. Défécation et analyse ..	340
— Fixation de la strophanthine....	397	Conseil supérieur de la Pharma-	
— Adrénaline et Intestin de —....	208	<i>cie</i>	112,
— et sulf. de spartéine.....	397	124	
— Toxicité de la strychnine.....	306	Contarinia pyrivora	3
Cobéfrine	335	Convention. Modèle de — pour la	
Cocaïne et iris éterné	272,	gérance d'une officine	73
336		Coramine. Action sur la grenouille	
Coccarboxylase sanguine	383	et la tortue	126
Cochenille du mûrier (<i>Diaspis pen-</i>		Corbeaux. Destruction des — PHVT.	8
<i>taqona</i>)	7	Corps civil de Santé	155
Codex. Le — 1937 (an.).....	136	— gras. Indices des —	56
— Dosage des acides aminés	329	— jaune. Le — (an.)	52
— Index d'iode	56	Cotons et produits de remplace-	
— Solutés de caféine.....	57	ment	58
— La stérilisation au — de 1937..	142	Couche cornée de la peau	121
Coefficients de partage de C N H..	57	Cours complémentaire d'Optique.	
Coenzyme I. Dosage dans les tissus.	200	42,	90
Cœur et amines sympathomiméti-		Cozymase. Synthèse de la —	122
ques	335	Créatine et sympatol	125
— Action du camphre sur le —		— Synthèse de la —	384
normal	9	Cristallins de poissons	58
— Action du camphre sur le —		Crustacés. Hormone d'œil de —.	386
inhibé	71	Cryptopine et utérus isolé	392

	Pages.
Cuivre. Carence en — et en fer.	122
— . Comment économiser le — (Conseils pour 1942)	PHYT. 38, 41
Culture des tissus végétaux	168
Cumulation des digitaliques	126, 207
Cyanures d'arsines	93, 105
Cycle triennal du hanneton. PHYT.	13
Cyclisation de la vitamine A	387
Cysticercus fasciolaris. Chimie	122
Cystine, choline et méthionine chez les jeunes rats	387
Cytochrome. Oxydase du —	122

D

Dagénan. Toxicité	396
Dahomey. Asclépiadacée du —	396
Dasyneura (Perrisia) pyri	PHYT. 6
Débit cardiaque et dinitrophénol . .	393
Décérébration et action des amines . .	335
Décision n° 4 du C. O. P. P.	34
— n° 2 du C. O. P. P.	86
Décret du 27 février 1941, relatif au titre de professeur sans chaire . .	41
— du 11 avril 1941, relatif à l'emploi de la saccharine	94
— du 20 août 1941, relatif aux vaccinations	133
— du 15 octobre 1941 (Indochine). . .	143
Décrets du 9 janvier 1941, instituant le Comité d'organisation	12, 14
— du 2 février et du 5 avril 1941. Etudes pharmaceutiques	32, 33
— du 16 et du 24 octobre 1941	142
— n° 106 et n° 107, autorisant des sérums, vaccins, auto-vaccins et produits biologiques	87
— d'autorisation n° 109	144
Défécation ferrocyanozincique	337
Défense des plantes en Allemagne. PHYT.	31
Dégénérescence hémorragique des jeunes rats	330, 387, 388
Déséquilibres alimentaires et lésions nerveuses périphériques, 78,	251
Déséquilibre par l'ac. lactique	251
— par le galactose	251
— lipidique	79
— protidique	80
Diabète et glycémie	332
— . Le traitement du — (an.)	379
Diaphanométrie du mercure	57
Diapys pentagona	PHYT. 7
Dichlorofluorescéine pour doser les chlorures en biologie	60
Diéthylmalonylurée. Réactions	201
Digitale. Sensibilité au calcium	396
— . Résistance des rats	397
— et suc gastrique	207
Digitaliques. Cumulation des — (IV, V, VI)	126, 207
Digitalis lanata. Glucosides	397
Digitonine et résorption de la g-strophantine	397
Digitoxine et cobaye	397
— et rythme du cœur	207

Pages.

Digoxine et K du cœur	397
Diméthylparaphénylènediamine	18
Diméthylxanthine-papavérine	201
Dinitrophénol et débit cardiaque . . .	393
— et quercitrine	391
Dioxane et adrénaline chez le chien . .	208
Dioxyéphédrine 3-4. Action	335
Dipara-acétylamino-phénylsulfone . . .	395
Diplosis pyrivora	PHYT. 3
Diserneston gummiferum	81
Distinctions honorifiques. 17, 37, 75, 88, 128,	149
Diurèse. Ergométrine et —	127
Divanillydène-cyclohexanone	391
Docteurs en pharmacie. Association des —	93
— . Catalogue des Thèses soutenues à la Faculté de Paris	135
Dorema ammoniacum	82
Doryphore de la pomme de terre. Importance de la lutte contre le —	PHYT. 1
— . Traitement de printemps. PHYT.	16
— . Arrêté du 18 février 1941.	PHYT. 17
Dosage biologique de l'acétylcholine	55
— — des alcaloïdes	301

E

Eau et réactif de NESSLER	119
— . Recherche des azotites	329
— . Traitement par chloramine	331
— de fleur d'oranger. Essai	382
— oxygénée. Réaction sensible	381
Eaux sulfurées d'Ax-les-Thermes. . . .	143
Echantillonnage pharmaceutique. Réglementation (10. IV. 1941) . . .	34
Ecole de Médecine et de Pharmacie de Besançon	41
— — — de Dijon	152
— — — de Grenoble	152
— — — de Limoges. Fonctions directoriales	76, 152
— — — . Honorariat	152
— — — de Nantes	152
— — — de Poitiers	153
— — — de Reims	41, 76
— — — de Tours	41
Effets vasculaires inversés	208
Electrocardiogramme du cœur de grenouille	128
Electrodialyse des bases totales	388
Éléments chimiques. Classification. . .	381
Elodea canadensis. Action des toxiques sur —	198
Emulsions injectables	61
Entérites chroniques. Diagnostic	333
Entraide pharmaceutique	3
Ephedra nebrodensis	202
— vulgaris. Comparaison	202
Ephédrine et pression sanguine	126
— et circulation cérébrale	205
— et iris éterné	272, 336
— . Dérivés de l' —	201

	Pages.		Pages.
Epinine et iris de l'œil	272	Faculté de Pharmacie de Paris.	
Epoque favorable pour les traite-		Cours complémentaire d'Optique.	42, 90
ments anticryptogamiques <small>PHYT.</small>	24	— des Sciences de Montpellier.	
Ergométrine et utérus isolé	126	Nomination	130
Ergométrine et diurèse	127	Fermentation alcoolique et aneu-	
Ergot et diurèse	127	ne	271
— et spléno-contraction	204	Ferrocyanure pour la défécation ..	337
Ergotamine et circulation cérébrale.	205	Fibrillation cardiaque et camphre ..	77
Erythrophleum. Les — de l'Afrique		— — et parasymphol	334
occidentale. Etude botanique	362	— par le potassium	394
Esérine. Antagonisme avec la nico-		Filtration à la bougie	141, 142
tine	400	Fluor. Insecticides à base de —.	
Ether. Prix de vente en gros	95	<small>PHYT.</small>	10
Ethyl-hexyl-1-nitrite	128	Fluorométrie de la quinine	59
Etudes pharmaceutiques. Circons-		Fluosilicate de baryum ... <small>PHYT.</small>	2
criptions	45	Foie et bleu de méthylène	63
— —. Bourses de pharmacie	75	—. Action du gui	128
— —. Organisation des — — ..	32, 33	—. Etude de l'héparine	393
— —. Ancien régime	34	— et hypnotiques	63
— —. Décrets d'octobre 1941	142	—. Présence de facteur W	384
— —. Voir : <i>Faculté de Pharmacie.</i>		—. Vitamine H	330
Etudiants juifs. Admission	95	— de veau (Extrait injectable). Au-	
Eupavérine et cardiospasmie	389	torisations	144, 145
Evipal. Effet inhibiteur	63	Fonctions publiques. Nominations.	
Evipan sodique chez les porcs	63	41, 76, 90, 130, 155	
Excipient gomme arabique-fécule..	84	Formol contre la céidomyie. <small>PHYT.</small>	5
Extrait de foie injectable	144, 145	Froid pour la conservation des noix.	
Extraits surrénaux per os	207	<small>PHYT.</small>	35
F		G	
Facteur antidermatite du poulet.	122	Gaïacol. Pharmacologie	204
— curatif (vitamine H)	330	Galactose. Déséquilibre dû au —.	251
— filtrat de vitamine B ₂	388	Galactosémie. Epreuve de la — ..	332
— V. Synthèse du —	122	Galacturonique. Complexe — de	
— W dans le foie	384	l' <i>Helianthus annuus</i>	201
Faculté de Médecine et de Phar-		Ganglions sympathiques et adrè-	
macie d'Alger. Nominations	40	naline	335
— — de Bordeaux. Nominations.	40	— —, nicotine et ésérine	400
— — de l'Indochine	143	Gaz carbonique. Dosage	124
— — de Lille. Chargés de cours.	40	Gel d'alumine naissant. ... <small>PHYT.</small>	43
— —. Nomination et honorariat.	151	Gelsémine et système nerveux	206
— — de Lyon. Nominations de		Gelsemium elegans. Effets du —.	
professeurs	130	206, 397	
— — de Marseille. Chargés de		Genista tinctoria	383
cours	41	Génistosite	383
— — de Toulouse. Honorariat.	76	Gérance des officines par phar-	
Nomination de professeur. 130,	152	mien diplômé	71
Facultés de Pharmacie. Arrêté re-		Germérine. Pharmacologie	394, 395
latif à la nomination des profes-		Germon (Thon blanc)	225
seurs	141	Globine-hématine	270
— —. Droits d'études	142	Globules rouges et acide nicotini-	
— —. Certificats d'études supérieu-		que	122
res	142	Gluconate de calcium. Injections	
Faculté de Pharmacie de Montpel-		de — —	21, 331
lier. Nomination	76	— —. Solutés injectables stables	125, 382
— —. Honorariat	151	— — et digitale	396
— — de Paris. — Nominations de		Glucosides de l' <i>Adonis vernalis</i>.	396
professeurs	90, 151	— du <i>Digitalis lanata</i>	397
— —. Honorariat	40	— digitales. Cumulation. 126,	207
— —. Nomination de maîtres de		Glutathion. Dosage du — oxydé.	61
conférences	151	— post-opératoire	199
— —. Nomination de chef de tra-		Glycémie et extraits surrénaux ...	207
vaux	40	— après adrénaline	336
— —. Prix de l'année 1940-1941.	137	— Mesure de la — à jeun	332
		Glycérine iodée	124

	Pages.
Glycérophosphate. Hydrolyse diastasi-	
— de sodium. Solutions injectables	388
stables	125
Glycocolle et créatine	384
Gycogène hépatique des rats	200
Glycuronoside du <i>Scutellaria altissi-</i>	
<i>ma</i> et du <i>Centaurea scabiosa</i>	201
Gnomonia leptostyla	209
Gomme ammoniacque. La —	81
— arabique dans les pommades	84
Gommes et cires naturelles	95
Graisses neutres du sang	123
Grenouille. Action de la coramine.	126
—, Cœur de —	128, 206
—, Caféine et muscle de —	206
Grignon d'olive. Caractérisation.	17
Guanidine. Intoxication par la —	390
Guatémala. Chalchupa du —	146, 392
Gui. Action cardiaque	128
—, Action sur le pouls	128
— et volume du foie	128

H

Hannetons. Enquête sur les —	
—	PHYT. 11
Haricots. Bruches des —	PHYT. 36
Helianthus annuus. Moelle d' —	201
Hématine unie à la globine	270
Hémostatiques. Pharmacodynamie.	393
Héparine. Etude de l' —	393
Hépatiques. Les régimes des —	
(an.)	379
Herba de Sao-João	202, 215
Hespérétine et cœur de grenouille.	206
Hétérosides. Voir : Glucosides.	
—, Schwenkioside	201
Hexaméthylène - tétramine combi-	
née à l'ac-méthylènedisalcylrique.	202
Histamine dans le sérum	59
— et contraction de la rate	204
— et pression veineuse	392
Histoire. Société d' — de la Phar-	
macie	10, 78
— de l'organisation sociale en Phar-	
macie	103
Hommage au prof. LEBEAU	37
Homocystine et méthionine	123, 200
Hôpitaux de Paris. (Voir Internat,	
Prix, Pharmacien).	
— psychiatriques de la Seine. Con-	
cours de l'Internat en pharmacie.	91
— —, Concours de Pharmacien	
en chef	153
Hormone de l'œil de Crustacé	386
Hormones masculines. (Voir : Le-	
bistes reticulatus)	62
Huiles de foie de poissons	224
Huitre. L' — et l'hygiène	203
Hydrastis. Un prétendu succédané	
de l' —	202, 215
Hydrates de carbone et sympatol.	125
Hydrocinchonidine. Vaso-dilatation.	392
Hygiène (Précis d' —) (an.)	51
Hyperglycémie par théophylline.	333

	Pages.
Hypertension adrénalinique	272
Hyperthermie et quercitrine	391
Hyperthyroïdie. Test du galactose.	332
Hypnotiques. Action des — sur le	
cerveau et le foie	63
— en présence de pyramidon	64
I	
Imide. Alcaloïde et —	381
Immunochimie de la catalase	61
Incompatibilité du thiocol	124
Indice d'histamine du sérum san-	
guin	59
— d'iode et indice de sulfo-cyano-	
gène	56
— de sulfo-cyanogène des corps	
gras	56
Indochine. Faculté de Médecine et	
de Pharmacie	143
Infirmière hospitalière. Guide de	
de l' — (an.)	160
Injectons intraveineuses de SO ₄ Mg.	394
Insectes parasites du noyer. PHYT.	33
Insecticides. Le marché des —	
—	PHYT. 9
Inspection des pharmacies (Loi)	120
Institut d'Hydrologie et de Clima-	
tologie. Nomination	76
— Pasteur de Paris. Direction	20
Insuline. Fabrication et approvi-	
sionnement	60
—, Autorisation	144
Insuline-protamine-zinc. Autorisa-	
tions	88, 145
—, Titrage	334
Internat en Pharmacie des Hôpi-	
taux de Paris. Concours	44, 77
— —, Conférences de perfection-	
nement	43, 131
— —, Prix de l' — — des	
Hôpitaux de Paris	92
— des Hôpitaux psychiatriques.	
Concours	91
Internes en Pharmacie. Association	
des — des Hôpitaux de Paris.	20
Intestin. Pseudo-calculs de l' —	58
— énérvé. Réponses aux adrénali-	
niques	272, 336
— grêle et SO ₄ Mg	395
— isolé et adrénovine	208
— isolé du cobaye. Action du	
Mn Cl ₂	361
— — et adrénaline	208
Intoxications. Voir :	
—, Acide cyanhydrique	398
—, Arséniate de plomb. ... PHYT.	45
—, Baryum	391
—, Guanidine	390
—, Oxyde de carbone	58
Iode. Solubilité de l' —	124
—, Comité consultatif de l' —	91
Iodure de dimercurammonium	57
Ipéca. Recherches sur la teinture	
d' —	62

	Pages.		Pages.
Iris de l'œil et K Cl	398	Lipides du <i>Cysticercus fasciolaris</i> ..	123
— Réponses aux adrénaliniques	336	— hépatiques et vitamine B ₆	384
Irradiation par ondes courtes	396	Lipo-vaccins. Autorisation	145
— U. V. de la sulfanilamide	399	Liquides biologiques. Dosage des	
Irritabilité et répercuissivité	332	chlorures dans les —	60
Isaria densa c/ le hanneton.		— —. Dosage du potassium	271
Isomères. Camphres — optiques.	233	— —. Dosage de la quinine	59
Isopropylamine. Dérivés de l' —.	335	— —. Dosage de la sulfanilamide.	121
		Liste des marques. 21, 44, 80, 99,	133, 157
J		Lobelia inflata. Alcaloïdes du —.	392
J'ai deux enfants (an.)	103	Lobéline et vagotonine	393
Jaune d'œuf. Présence de tyrosine.	59	Loi du 25 mars 1941, organisant la	
		protection des végétaux.. PHYT.	19
K		— du 21 juin 1941, autorisant la	
Kjeldahlisation des alcaloïdes	119	vente de plantes	95
Kolo-Kolo (Erythrophleum)	365	— du 1 septembre 1941 relative à	
		l'exercice de la Pharmacie	108
		— du 22 novembre 1941, concernant	
		l'exercice de la médecine, de la	
		pharmacie, etc.	143
		Lutte biologique contre le hanne-	
		ton	PHYT. 14
		M	
L		Magnésium injecté au chien	60
Laboratoire de Phytopharmacie ..	132	Manétol hémotatique	393
Lait. Défection et analyse	338	Manganèse. Pharmacodynamie	354
— Défection du — pour y doser		Mannéotétrose (Voir : <i>Stachyose</i>).	383
le chlore	199	Maranta arundinacea (arrow root).	203
— écrémé	97	Marques. Liste des — publiées. 21,	
Lamartine, par Louis BERTRAND ..	23	44, 80, 99, 133,	157
Lamtoro	65	Marsonia juglandis (anthracnose).	209
Lapin. Cœur isolé de —	396	Matière. La — : Atomistique et Chi-	
— Hyperglycémie par la théophyl-		mie générale (an.)	196
line	333	Matières alimentaires. Défection	
Lebistes reticulatus comme réactif		et analyse	337
de l'hormone mâle	62	Médaille des belles actions	130
Lécithine. Solutés injectables	382	— des épidémies	37, 90
Lectures au coin de l'âtre. 24, 46,		— militaire	75
400,	157	Médicaments antianémiques (an.).	53
Légion d'honneur	17, 149	— antipaludiques (an.)	52
Légumes secs et insectes .. PHYT.	36	— antivénéreux	131
Lentilles. Bruches des —. PHYT.	37	— hémodynamiques	205
Leptinotarsa decemlineata (Voir :		Médinal. Actions du —	64
<i>Doryphore</i>)		Mélange anesthésique de BONAIN.	153
Lésions nerveuses périphériques		Mélanophores et coramine	126
au cours des déséquilibres .. 78,	251	Mélézitose et glycoène	200
Lettres de grands musiciens, par		Mélibiose ingéré par les rats	200
Mlle CHATENET	24	Membrane nictitante du chat	272
Leucaena glauca	65, 383	Mercurie. Microdosage	57
Leucaenol	67	— Dosage diaphanométrique	57
Léwisite	119	Mercuriale et anthracnose	211
Liane-quinine	23	Météoropathologie. Essai de —	
Ligatures chirurgicales. Approvi-		(an.)	377
sionnements	61	Méthionine dans la peau	121
Lignine. Réactifs de la —	19	— Dosage	329
Limitation du nombre des officines		— Homocystine et —	123, 200
(Loi du 11. IX. 1941)	147	— chez les rats	387
Lipase pancréatique	123	Méthoxy-phényl-isopropylamines..	334
— du ricin	122	Méthylarsenic	188
Lipides. Analyse au moyen de la li-		Méthylbarbitals	63
pase	122, 123	Méthylcholanthrène dans le régi-	
— et cholestérol dans le régime des		mc	200
rats	388		

	Pages.
Méthylène-disalicylate d'hexaméthylène-tétramine	202
Métrazol et circulation	397
Microdosage de l'arsenic	58
— du CO ₂	388
— du mercure	57
— de la thréonine	124
Micro-sédimentation	270, 271
Mildiou et cochenille	PHYT. 38, 41
Milieux de culture pour les tissus végétaux	171
Ministère de la Production industrielle et du Travail	42
Mitraphylline. Toxicité comparée. Mitrinermine. Toxicité comparée. Moelle d' <i>Helianthus annuus</i>	392, 392, 201
Morus alba et sa cochenille. PHYT. Mûriers et cochenille	PHYT. 7
Muscle de grenouille et prostigmine	399
— de sangsue pour l'essai biologique des alcaloïdes	301
— strié. Caféine et —	206
— —. Gelsémine et —	206
— — et véraltrine	394
Muscles lisses. Adréaliniques et —	272, 336
Musiciens. Lettres de grands — (an.)	24
Mydriase de l'iris éternué	336
Myrte. Le —	319
Myrtol	322

N

1-4-naphtoquinone. 2-méthyl-3-phytyl — — (vitamine K ₁)	271
Nationalité. Retrait de — française	94
Nécrologie. BARTHE (Léonce)	36, 260
—, BÉHAL (Auguste)	16
—, BLAISE (Edmond-Emile)	111
—, PHATIM. général COLIN (Louis)	36
—, DANIEL (Lucien)	145
—, D'ARSONVAL (Arsène)	16
—, DELÉTANG (Raymond)	37
—, GAUTRELET (Jean)	127
—, GRÉLOT (Paul)	106
—, HEGER (Hans)	128
—, LAFFITTE (Numa)	147
—, E. MARTIN-SANS	35, 192
—, MORELLE (Edmond)	128
—, MOUNÉ (Auguste)	8
—, TASSILLY (Eugène)	39
Nembutal à doses répétées	63
Néosynéphrine. Action de la —	272, 335
Nérume des châtaignes. PHYT.	26
Nicotine. Antagonisme avec l'ésérine	400
— insecticide	PHYT. 10
— Toxicité pour la souris	399
Nitrite d'amyle. Pharmacodynamie.	128, 205
— d'octyle	128
— de sodium dans l'intoxication cyanhydrique	398

Nitrites dans les eaux	320
— aliphatiques	127
Noix. Conservation par le froid.	PHYT. 35
Nominations à des fonctions publiques	41, 76, 90, 130, 155
—, [Voir : Ecoles, Facultés, Pharmaciens, Professeurs].	
Normalisation. Décret	95
Notions pratiques de Pharmacie (an.)	376
Novarsénobenzol dans l'urine	58
Novocaïne, dans le mélange de BONAIN	153
Noyer. L'anthraxose du —	209
—, Insectes parasites.	PHYT. 33

O

Œil de Crustacé. Hormone de l' —	386
Œufs. Intoxication due aux blancs d' — (I, II et III)	330
—, Présence de tyrosine	59
Officiers de la Légion d'honneur ..	48
Omphalonus nigrifans	396
Ondes courtes. Irradiation par — ..	396
Ophioxylon serpentinum	149
Ophthalmologie. Réflexe spontané.	203
Opovaccins. Autorisation	87
Optique. Cours complémentaire.	42, 90
Ordre des Pharmaciens. Vers l' — ..	30, 49
—	359
Organes isolés. Action du Mn	
Organisation sociale en pharmacie (an.)	103
Organo-mercuriques	PHYT. 32
Ornithine transformée en arginine.	385
Os. Dosage du plomb	385
Ovalbumine. Poids moléculaire	385
Oxocamphres	231
Oxychlorure de cuivre	PHYT. 44
Oxydase du cytochrome chez le rat.	122
Oxydases. Rôle et constitution	330
Oxydation par l'ac. périodique	59
— du S en chimie organique	329
Oxydes de cacodyle	98
Oxyde de carbone. Recherche	58
— d'éthylène	PHYT. 29
Oxygène. Effet des barbiturates	63
Oxygénothérapie. Dispositifs pour —	332
— dans les cardiopathies	331

P

Pancréas. Lipase du —	123
Papavérine et cardiospasme	389
—, Théophylline —	201
Papier au chlorure de palladium ..	58
Papiers. Les —, les cotons etc.	58
Para-amino-phénylsulfamidopyridine	395
Parasympathol et fibrillation	334
Parédrine (p.-hydroxy-benzédrine).	272, 335
Parenté systématique des végétaux et constitution chimique ...	325
Parfums. Chimie des — (an.)	375

	Pages.		Pages.
Peau. Chimie de la — humaine ..	121	Plantes pour boissons hygiéniques.	95
— Désinfectants de la —	398	— médicinales. Approvisionnement.	63
Peau bleue (<i>Carcharias glaucus</i>) ...	227	— de France. Planches en cou-	
Pectine hémostatique	393	leurs	48, 136
Peptone. Acides aminés dans la —	329	Plomb. Nouvelles réactions	56
Perfusion intraveineuse continue.	208	— Effets sur le chien	399
Pernanganate de potassium (Em-		— Rôle biochimique	385
ploi)	8	Pneumocoques. Chimiothérapie ...	395
Pervitine. Pharmacologie	389	Poirier. Cécidomyies du — ..PHYT.	3
— Synthèse de la —	202	Poissons. Cristallins de	58
Pharmacie. Ce qu'il faut savoir de		Poivre. Recherche du grignon d'oli-	
la —	81	ve	18
— Conseil supérieur de la —	124	Polyphylla fullo	PHYT. 12
— Voir <i>Études</i>	15, 32, 75	Pommades. Excipients pour —	84
— Histoire de l'organisation sociale		Pomme de terre et dorypore.	
en	103	— ..	PHYT. 1
— Loi du 11 septembre 1941, rela-		— ..	Valeur du plant de — ..
tive à l'exercice de la —	105	— ..	PHYT. 2
— Exercice de la — (loi du 22		Porcs. Effets de l'évipan	63
M. 1941)	143	Porphyries urinaires	59
— Notions pratiques de — (an.).	376	Potassium des liquides biologi-	
Pharmacies. Horaire des — en Al-		ques	271
lemagne	156	— du muscle cardiaque	397
— Gérance légale des —	71	— dans les eaux d'Aix	143
Pharmacien des Hôpitaux. Con-		— Fibrillation par le —	394
cours de — de Paris	131	— et véraltrine	394
— des Hôpitaux psychiatriques de		Poudres roténonées. Besoins en —	
la Seine. Concours	153	— ..	PHYT. 9
Pharmaciens. Vers l'Ordre des —		Poulets. Anémie des —	386
30, 49		— Besoins en ac. pantothénique ..	60
— Chambre départementale des —		— Facteur antidermatite du — ...	122
de la Seine	154	Pouls. Ralentissement du — par le	
— du Corps civil de Santé	155	gui	128
— militaires. Nominations	45	Pourpre rétinien et vitamine A. ..	387
— de réserve. Nomination	45	Préparations n° 420 et n° 421 déri-	
— sinistrés. Pour les —	3	vées du carbazol	64
— Avis aux —	70	Pression artérielle. Action du Mn.	354
Pharmacologie. Abrégé de — (an.).	197	— sanguine et camphre	155
Phénols. Réaction des — avec les		— et camphosulfonates	297
dérivés de la pyridine	127	— — après benzédrine <i>per os</i>	336
Phénothiazine. Excrétion	127	— veineuse. Influences sur la —	392
α -phényl- β -aminopropane (benzé-		Prix Fabien à l'Académie française.	130
drine)	399	— de la Faculté de Pharmacie	137
Phényldioxyphénylaminoéthane ...	208	— de l'Internat en pharmacie	92
Phényléthylènediamines sympatho-		— de la Société de Pharmacie de	
mimétiques	207	Paris	20
β - Phénylisopropylamine (Voir:		Produit n° 693	395
<i>Benzédrine</i>).		Produits alimentaires. Contrôle ..	156
1 - phényl - 2 méthylaminopropane		— arsenicaux. Production. PHYT.	32
(pervitine)	389	— chimiques. Répartition	95
Phénylpropanolamines et iris	272	— pharmaceutiques. Nos approvi-	
Phénylpropionate d'atropine	390	sionnements en —	58
Phloroglucinol chlorhydrique	19	— Attributions aux pharmaci-	
Phlorone. Activité vitaminique K.	271	ciens.	67
Phosphatase rénale et fécale	388	— spécialisés nouveaux	86
Phosphore. Métabolisme chez le		Professeur sans chaire. Décret ...	41
rat	123	Professeurs. Arrêté concernant la	
— calcium et vitamine D	380	nomination des —	141
Physiologie. Traité de — (an.) ...	118	— Nominations de — 40, 90, 130,	
Phytothérapie. Notes de —	319	151, 152	152
Picardie. Historique des apothécai-		Prostigmine. Action de la —	399
res de —	11	Protection des végétaux. Loi du	
Picoline. Précipitation de la — ..	127	25 mars 1941	PHYT. 19
Pigeon. Lésions nerveuses	251	Protéides. Métabolisme des —	385
Pilocarpine. Action nicotinique ...	207	Protéines. Fixation des arsenicaux.	330
Pilules de gomme ammoniacque ...	87	— Dosage du soufre	329
Piment (<i>Capsicum</i>)	383	Protovératrine et germérine	394
Pinique-pinique de Colombie	146	Pseudo-calculs intestinaux	58

	Pages.
Publicité. Réglementation de la —	413
Purgatifs salins injectés	391
Pyrale de la châtaigne (<i>Laspeyresia splendana</i>)	PHYT. 26
Pyramidon et hypnotiques	64
— Réactions colorées	201
—, Camphosulfonate de —	204
Pyrène dans le régime	200
Pyréthérapie (an.)	378
Pyridine. Précipitation des dérivés de la — par les phénols	127

Q

Quercitrine contre l'hyperthermie.	391
— et organes abdominaux	206
Questions orales pour l'examen de validation de stage (an.)	434
Quinine. Action excitante	64
—, Colorimétrie	59
— et cœur isolé de crapaud	205
—, Solution huileuse	125

R

Rachitisme expérimental	331
Radiations. Action sur les tissus (an.)	377
Radiothérapie. Introduction à la — (an.)	377
Raffinose ingéré par les rats	200
Rana esculenta. Œil énucléé	390
Rapport K/Na dans les eaux d'Ax	143
— préliminaire à la loi du 11 septembre 1941	405
Rat. Accoutumance à l'arsenic	391
—, Acrodynie du —	386
—, Cytochrome des tissus du —	122
Rats. Arrêt de croissance provoqué.	200
—, Absorption d'oxygène par le foie et le cerveau	63
—, Dégénérescence hémorragique des jeunes —	330, 387, 388
—, Echanges respiratoires	391
—, Glycogène hépatique	200
—, Métabolisme minéral	123
—, Méthionine chez les —	387
—, Rôle des ac. aminés dans le régime des —	200
—, Résistance à la digitale	397
Rate. Ergot et spléno-contraction	204
Rauwolfia heterophylla	146
Rayons ultra-violet. Stérilisation par les —	141
Réactif iodo-cuivreux et alcaloïdes.	120
— de Nessler et produits agressifs.	119
— de Pabst	17
Réaction de Labat	280
— de Leuckart	202
— de Nessler inversée	57
— de Sakaguchi	60
— de Wurster	18
Recettes nouvelles pour le printemps (an.)	48

Pages

Recherche scientifique. Centre national de la —	77
« Recueillement et courage »	1
Réflexe oculo-cardiaque	203
Régime. Rôle des ac. aminés dans le — des rats	200
— Ca, P, vitamine D (an.)	380
—, Les — des hépatiques (an.)	379
— alimentaire et calcium	380
— pauvre en choline	330
— carencé en méthionine	123, 200
— en phosphore	123
Régimes déséquilibrés pour les pigeons	253
— pour malades	95
Répartition des produits chimiques.	95
Répercussivité réflexe	332
Réserve alcaline et calcémie.	21, 331
Respiration. Action du camphre	163
—, Action des camphosulfonates	297
Responsabilité pharmaceutique. La — (Etude de sociologie) (an.)	47
Retrait de nationalité française	94
Revue de Biologie végétale: La culture des tissus végétaux	168
— de Chimie organique: Les arsines	29, 88, 179
Rhamnétine et cœur de grenouille.	206
Rhizotrogues (hanneton de St-Jean).	PHYT. 12
Rhynchophylline. Toxicité comparée	392
Ricin. Lipase du —	122, 123
Ring spot du tabac	121
Riz. Extrait de son de —	387
Rodilone. Toxicité	396

S

Saccharine. Décret concernant l'emploi de la —	94
Sanatorium. L'évolution du —	203
Sang. Acides aminés	59
—, Acide nicotinique	122
—, Dosage de l'ac. urique	200
—, Dosage de l'alcool	383
—, Recherche de l'apiol	282
—, Microdosage du CO ₂	388
—, Dosage de la cocarboxylase	383
—, Epreuve visuelle pour la vitamine A dans le —	387
—, Plomb dans le —	385
—, Défécation du — pour y doser le chlore	190
—, Dosage du glutathion	199
—, Graisses neutres du —	123
—, Sédimentation sanguine	54
—, Dosage du soufre	270
—, Dosage de l'urée	122
Sangostop	393
Sardaigne. <i>Ephedra nebrodensis</i>	202
Schwenkia americana	201
Schwenkiol	201
Schwenkiolide	201
Sclerotinia pseudo-tuberosa (nérum des châtaignes)	PHYT. 26

Pages.	Pages.
Scopolamine et guanidine 390	Sucres. Métabolisme de quelques — 200
Scutellaréol 201	Sulfamide. Réactions de la — 329
Scutellaria Columnae 383	—, Traitement du charbon 331
Scutellaroside chez le <i>Centaurea scabiosa</i> 201	Sulfanilamide. Colorimétrie 121
Secrétariat d'Etat à la Santé. Fourniture de médicaments 131	—, Excrétion 127, 399
Sédimentation sanguine (an.) 54	—, Irradiation U. V. 399
Sei de Streng 144	2-sulfanilyl-aminopyridine 395
Selles. Examen des — 333	Sulfate d'atropine et œil de grenouille 390
Serpentine, serpentinite 149	— de cuivre. Emploi <i>PHYT.</i> 24, 41
Sérum sanguin. Acides aminés 59	— de magnésium injecté 60
Sérums thérapeutiques et produits analogues. Autorisations 87, 144	— —, Absorption 395
Service de Santé de la Marine 155	— —, Injections de — — 391, 394
Sève. Ascension de la — 174	— de phényl-4-amino-2-propane .. 399
Sicile. <i>Adonis cupaniana</i> 202	— de sodium antidote du baryum. 391
Silicotungstates d'alcaloïdes 273	— de spartéine. Toxicité 397
Sirap de goudron et thiocol 124	Sulfo-gaïcolate de potassium 124
Société d'Histoire de la Pharmacie. 10, 78	Sulfure d'éthyle dichloré 119
— de Pathologie comparée 20	Suppositoires. Mélanges pour — 382
— de Pharmacie de Bordeaux 20	— antihémorroïdaux 324
— de Paris 20	Surrénales. Extraits de — 207
Sodium. Microdosage 385	— et tuberculine brute 331
— dans les eaux d'Ax 143	Symphathique. Antagonisme du — 126
Soies artificielles 58	Symphathol. Action du — sur le métabolisme 125
Soja, succédané du café 203	— et fibrillation cardiaque 334
Solutés de caféine du Codex 57	— et pression sanguine 126
— hypodermiques stables 124	Symphatholytiques [Voir : <i>Chalcone</i>]
— injectables de lécithine 382 392
Solvants organiques. Coeff. de partage 57	— <i>Dérivés xanthiques</i> 205
Soufre. Dosage par micro-sédimentation 270	Symphathomimétiques et colchicine. —, Phényléthylènediamines 207
—, Oxydation du — 329	—, Amines 335
— [Voir : <i>Cystine, Méthionine, Sulfates</i>].	Syndicats de défense. Création et fonctionnement (Arrêté). <i>PHYT.</i> 19
Souris. Onnithine et arginine 385	Synéphrine et membrane nictitante. 272
—, Toxicité de la nicotine 399	Synergisme et antagonisme de la nicotine et de l'acétylcholine 400
Spartéine. Dose létale 397	Système nerveux. Voir :
Spasmolytiques chez le lapin 389	— — <i>Gelsémine</i> 206
—, [Voir : <i>Lobelia</i>] 392	— — <i>Dérivés xanthiques</i> 205
Spécialités pharmaceutiques (Loi). 119	
—, Comité technique des — 126	
Spores. Résistance des — bactériennes 131	
Stachyose dans les graines de <i>Leucana glauca</i> 69, 383	
Stage pharmaceutique. Conférences 25	
— —, Examen de — 32	
—, Manuel de questions orales (an.). 134	
Stéaro-vaseline 156	
Stérilisation. La —, Techniques pratiques et interprétations. 129, 240	
Streptocoques. Chimiothérapie ... 395	
Strontium. Action émétique 62	
—, Action broncho-constrictive 395	
Strophantine. Action chez le cobaye. 126	
—, Fixation de la — 397	
— et cœur isolé de grenouille 397	
—, Stabilité, etc. 397	
Strychnine. Toxicité de la — 306	
Stryphon hémostatique 393	
Suc gastrique et digitaliques 207	
Sucres. Dosage par micro-sédimentation 270	
	Tabac. Virus des taches du — 121
	Tali de Guinée et Casamance 364
	Tarif pharmaceutique 77
	— des frais pharmaceutiques 156
	Tartre gauche dans les feuilles de <i>Bauhinia reticulata</i> 383
	Technique culinaire actuelle (an.). 328
	— nitrochromique 383
	Technologie. Précis de — (an.) ... 117
	Teinture d'ipéca 62
	— de lobélie. Action 392
	Test de chlore des eaux 331
	Testostérone. Transformation de la — 123
	Tétrahydrocarbazol. Amino-alcool du — 64
	Thallium. Nouvelles réactions 56
	Théobromine et système nerveux .. 205
	—, Action tonocardiaque 393
	Théophylline. Action tonocardiaque. 393
	—, Hyperglycémie par la — chez le lapin 333

	Pages.
Théophylline et système nerveux ..	205
— -papavérine	201
Thèses. Catalogue des — (an.)	135
Thiamine. Carence en —	61
Thiocol. Incompatibilité	124
Thionine. Apnée toxique et —	271
Thiosulfate de sodium comme anti- tidote	398
Thon. Huile de foie de —	225
Thréonine. Dosage	124
Tinospora crispa. Cire de — — ..	23
Tissus. Rôle de l'ac. ascorbique ..	200
—, Dosage du CO ₂	124
—, Obtention de cendres	124
—, Action des radiations	377
— animaux. Dosage du Coenzyme I ..	200
—, Métabolisme des — — dans les avitaminoses	61
— végétaux. Culture des — — ...	168
α-tocoguinsonone	330
Tomate. Acide ascorbique	383
Tortue. Action de la coramine	126
Toxicologie. [Voir : <i>Apitol</i>]	280
—, Intoxications.	
Traitements anticryptogamiques. Choix de l'époque favorable.	
	PHYT. 24
— arsenicaux contre le Doryphore (Arrêté du 18 février 1941). PHYT.	18
— de printemps	PHYT. 8, 16
Trasentine et cardiopasme	389
Tréhalose et glycogène	200
Triméthylstibine	391
Tryptamine. Colorimétrie	59
Tuberculine brute. Inhibition de la — —	331
Turanose et glycogène	200
Tyndallisation	136, 141, 142
Tyramine dans le sérum	59
Tyrosine dans le jaune d'œuf	59
U	
Uca pugilator. Œil de — —	386
Urée du <i>Canavalia</i>	122
Urée. Dosage de l' — sanguine	122
— et créatine	384
— et strophanthine	397
Uricase pour doser l'ac. urique ..	200
Urine. Excrétion d'androstérone ..	123
—, Recherche de l'apiol	282
—, Barbituriques dans l' —	120
—, Caractérisation de l'As	58, 121
—, Chloralose dans l' —	121
—, Phénothiazine excrétée	127
—, Dosage des porphyrines	59
—, Excrétion de sulfanilamide. 121,	127
Urolithes formés par le Dagénan.	396
Utérus isolé et cryptopine	392
— et ergométrine	126
V	
Vaccinations. Décret	133
Vaccins, etc. Autorisations ...	87, 144
— microbiens. Stérilisation	143

	Pages.
Vagotonine et lobéline	392
Vanilline. Dérivés de la —	391
Vaseline. Succédané de la —	156
Vasodilatation par hydrocinchonidine	392
— par le magnésium	394
— par la prostigmine	399
— par la quercitrine	206
Végétaux. Loi pour leur protection	PHYT. 1
—, Parenté systématique et constitution chimique	325
Vératrine et potassium	394
— et muscle de grenouille	394
Verdet contre le mildiou.	PHYT. 43
Véritol et pression sanguine	126
Véronal. Réaction colorées	201
— et adrénaline	272
Vers blancs	PHYT. 12 16
Vie. L'origine de la —	333
Vignoble. Cuivre indispensable au	PHYT. 38, 41
Vins. Défécation et analyse	338
Virus des taches du tabac	121
Vitamine A et rachitisme expérimental	331
—, Carence en — —	387
—, Dosage colorimétrique	386
Vitamine A ₂ . Cyclisation de la —	387
Vitamine B. Supplément de —	123
Vitamine B ₁ (aneurine)	271
—, Carence de —	383
—, Dosage par l'ac. silicotungstique.	329
Vitamine B ₂ . Facteur filtrat	388
Vitamine B ₆ et acrodynie du rat.	386
— et lipides	384
Vitamine D, phosphore et calcium.	380
Vitamine E et α -tocoquinone	330
Vitamine H (facteur curatif) [I, II et III]	330
Vitamine K ₁	271
Vitamine K ₂	271
Vitamines du lait écrémé	98
— A et D dans les huiles de foie de poissons	225
Vomissements par le chl. de strontium	62
X	
Xanthiques. Dérivés — et système nerveux	205
Y	
Yohimbine. Apnée par l' — ..	271, 272, 398
— et pression veineuse	392
Ypérite	119
Z	
Zinc pour la défécation en analyse.	337

Zinc pour la défécation en analyse. 337

TABLE DES AUTEURS

Les chiffres en caractères gras renvoient au *Bulletin des Intérêts professionnels*.
Les titres des mémoires originaux insérés dans la partie scientifique du Bulletin sont imprimés en *italique*.

L'abréviation *PHYT.*, suivie d'un nombre en *chiffres italiques* renvoie à une page de la rubrique spéciale *Phytopharmacie*.

	Pages.		Pages.
A			
ABONNENC. — Nomination	152	BAILLY. — Citation	150
AERAMOWITZ (A. A.). — Hormone de l'œil des Crustacés	386	BARANYAI (P.). — [Voir JENEY (A. von), ARI (L.) et —]	391
ALAUX (Pierre). — Citation	76	BARLOW (O. W.). — [Voir ZORN (C. M.), MUNTWYLER (E.) et —]	63
ALBRIEUX. — Citation	88	BARRAU (M ^{lle} S.). — [Voir ASTRUC (A.), GIROUX (J.) et —]	62
ALLINNE (Madeleine). — [Voir HALPERN (B. N.), DUREL (P.), DUBOST (P.) et —]	395	BARRAUD (M ^{lle}). — Nomination	133
ALLISON (J. B.). — [Voir GREEN (D. F.) et —]	127	BARTHE (Léonce). — Nécrologie. 36,	260
ANCIBURE (Fr.). — Nomination	91	BARTHEZ (Georges). — Nomination .	41
ANDERSON (R. J.). — [Voir SALISBURY (L. F.) et —]	122	BASS (Allan D.). — Agents stérilisants de la peau	398
ANSBACHER (S.) et FERNHOLZ (Erhard). — Activité vitaminique K	271	BATTIER (Jean). — Citation	90
ANTOINE (Georges) et RÉGNIER (M ^{lle} M.-Th.). — Physiologie des arsenicaux trivalents	62	BAUDE (André). — Citation	129
ARDRY (Maurice). — Nomination ...	155	BAUER (Hellmut) et REINDELL (H.). — Cumulation des digitales. 126,	207
ARI (L.). — [Voir JENEY (A. von), — et BARANYAI (P.)]	391	BEAUQUESNE (Lucienne). — <i>La cire de Tinospora crispa Miers</i>	23
ARNOUX. — Chargé de cours	41	BEAUVOIR. — Citation	149
ASTRUC (Albert). — Les conférences au stage	25	BECKER. — Citation	129
—, — Classe exceptionnelle	76	BÉHAL (Auguste). — Nécrologie	16
—, GIROUX (Jean) et BARRAU (M ^{lle} S.). — Teinture d'ipéca	62	BERGSTERMANN (H.), NÖCKER (P. A.) et KRAUSKOPF (Br.). — Précipitation des dérivés de la pyridine avec les phénols	127
AUBLANT (Léon). — Nomination ..	131	BERNHARDT (F. W.). — Poids moléculaire de l'ovalbumine	385
AUROUSSEAU (Louis). — Techniques de dosage des acides aminés	329	BERNIER (V.). — Nomination	42
—, — Nomination	42	BERTINO (Stefano) et PITTORRU (Quirico). — Pharmacologie du galaccol	204
AUSSANT. — Citation	150	BERTRAND (Ivan) et LECOQ (Raoul). — <i>Lésions nerveuses périphériques au cours des déséquilibres alimentaires</i>	78
AXELROD (A. E.) et ELVERJEM (C. A.). — Dosage du coenzyme I dans les tissus	200	— et —, — <i>Etude sur le pigeon des lésions des déséquilibres dus au galactose et à l'acide lactique</i>	251
B			
BACHS (I.). — [Voir GUNN (J. A.), GURD (M. R.) et —]	334	BESSOT (Lucien). — Dosage de la vitamine B ₆ dans les médicaments. 329	
BACQ (Z. M.). — Synéphrine et membrane nictitante	272	BEURTON (Roger). — Citation	151
—, — Sensibilisation au K par la vératrine (I et II)	394	BEYER (Karl H.). — Effet du sulfate de benédérine chez l'homme	336
— et SIMONART (A.). — Action nicotinique de la pilocarpine	207	BILLOT (René). — Citation	150
—, — [Voir FREDERICQ (H.) et —]. 205,	206	BINET (Léon) et BOCHET (Madeleine). — Oxygénothérapie	332
		BINKLEY (S. B.). — [Voir MAC KEE (R. W.), —, THAYER (S. A.), MAC CORQUODALE (D. W.) et DOISY (E. A.)]	271
		—, — [Voir MAC CORQUODALE (D.	

	Pages.
W.), CHENEY (L. C.), —, HOLCOMB (W. F.), etc.]	271
BIRCH (T. W.) et GYÖRGY (P.). — Facteur curatif (vitamine H.).	330
BIZARD (Gaston). — [Voir LESPAGNOL (A.), — et TURLUR (J.).]	208
—, Charge de cours	41
BIZOT (Maurice). — Nomination	152
BLACK (Simon), FROST (D. V.) et EL-VEHJEM (G. A.). — Vitamine B ₆ , ac. pantothénique et facteur W	384
BLAISE (Edmond-Emile). — Nécrologie	111
BLANG (Pl) et MAUGEN (G.). — Sur la valeur du rapport K/Na dans les eaux d'Az	143
—, — [Voir PAGET (Marcel), — et CAISSE (A.).]	337
BLANCHARD (Henri). — Citation	88
BLAUCH (Mary Brannock) et KOCH (F. G.). — Dosage de l'ac. uriq. dans le sang	200
BLOCH (Idon). — Citation	150
BLOCK (Richard J.) et BOLLING (Diana). — Dosage de la thréonine	124
BLOMMERS (J.). — Cœur isolé irradié par ondes courtes	396
BLONDE (Robert). — Citation	89
BOCHET (Madeleine). — [Voir BINET (Léon) et —]	332
BOISSON (Mlle Renée). — Dosage de l'ac. lactique et de l'ac. pyruvique.	59
BOITARD (André). — Citation	129
BOIVIN (André). — Le problème de la vie sur le globe	333
BOLLING (Diana). — [Voir BLOCK (Richard J.) et —]	124
BONDOUY (Th.). — Honorariat	41
BONNAMI. — Citation	149
BONNEMAIN (H.) et BOUVET (M.). — Les apothicaires de Louis XVIII.	79
BONNET (Henri). — Nomination	90
BONNYCASTLE (D. D.). — [Voir LUCAS (G. H. W.) et —]	272
BORIANI (A.). — Pharmacologie du strontium sur les bronches	395
— et BORIANI (G.). — Action émétique du strontium	62
BORIANI (G.). — [Voir BORIANI (A.) et —]	62
BOTTU (H.). — Pour les pharmaciens sinistrés	3
BOULIN (Raoul). — Mesure de la glycémie à jeun	332
BOUTIN (Michel). — Citation	89
BOUVET (Maurice). — Sur un excipient gomme arabe-fécule	84
—, — Société d'Histoire de la Pharmacie	11, 78
—, — [Voir BONNEMAIN et —]	79
BOVET (Daniel), DE LESTRANGE (Mme Yv.) et FOURNEAU (J. P.). — Phényléthylène-diamines sympathomimétiques	207
BOWERS (Russell V.), outhouse (Edgar L.) et FORBES (J. C.). — Phosphatase des fèces et du rein.	388

	Pages.
BRAGALONI (Lorenzo). — Tyrosine dans l'extrait alcoolique de j. d'œuf	59
BRANDEL. — Citation	89
BRÜCKE (Franz Th. von) et JESSNER (Hans). — Cardiospasme artificiel du lapin	389
BRUÈRE (P.). — Société de Pharmacie	20
—, — Soc. d'Histoire de la Pharmacie.	79
BRUSTIER (V.) et MATHOU (M ^{lle} Th.). — Notice sur le prof. MARTIN-SANS	192
BUELL (Mary V.). — Cendres des tissus mous	124
BURTON (A. F.). — Coramine et mélanophores	126
BUSH (Milton T.). — [Voir BUTLER (Thomas C.) et —]	63
BUSQUET (H.). — Effets circulatoires de la colchicine	207
BUTLER (Thomas C.) et BUSH (Milton T.). — Acides N-méthylbarbituriques	63

C

CABEN (Raymond) et MOISSET DE ESPANÈS (E.). — Effets du <i>Gelsemium elegans</i>	397
CAISSE (A.). — [Voir PAGET (Marcel), BLANG (P.) et —]	337
CALUMI (Valter). — [Voir MOSSINI (Antonio) et —]	382
CAMBAR (R.). — Microdosage du Hg.	57
—, — Réaction de NESSLER inversée.	57
CAMPBELL (Dan H.) et FOURT (Lyman). — Immunochimie de la catalase	61
CANNAVA (A.) et MUSUMECI (S.). — Ergotamine et circulation cérébrale	205
CARR (G. Jelleff). — [Voir KRANTZ JOE (J. C.), — et FORMAN (S. E.).]	127, 128
CARRAZ. — Nomination	152
CARRAZ (Louis). — Citation	89
CARRIÈRE (Georges). — Honorariat.	151
CARRYER (Haddon M.) et IVY (A. C.). — Excrétion de la sulfanilamide.	399
CAUZOLLE (F.). — Nomination de professeur	130
CAYIER (Raymond). — Nomination de pharmacien des Hôpitaux psychiatriques	154
CHANDLER (Joseph P.). — [Voir DU VIGNEAUD (Vincent), —, MOYER (A. W.) et KEPPEL (Dorothy M.).]	200
CHARRAUX (Camille) et RABATÉ (Jacques). — Etude du <i>Centaurea scabiosa</i>	200
—, — Baicaloside du <i>Scutellaria Columnae</i>	383
—, — Génistosite des fleurs de genêt des teinturiers	383

	Pages.
WART (Harold J.), CRANE (N. F.) et —]	393
DELAHY (R.). — Leçon d'ouverture du Cours de Pharmacie chimique.	37
DELAQUET (Paul). — Citation	89
DELAS. — Nomination de professeur.	152
DELAUNEY (M ^{me} Simone, née AUVRAY). — Glutathion post-opératoire	199
DÉLÉAGE (M.-P.-Em.). — Officier de la Légion d'honneur	18
DELÉPINE (Marcel). — Notice nécrologique sur le prof ^r TASSILLY	39
DELÉTANG (Raymond). — Citation	150
—, — Nécrologie	37
DELGA (J.). — Chlorure de phénarsazine	120
—, — Réactif de NESSLER et produits agressifs	119
DELPECH. — Citation	129
DELPRAUT (Jean). — Charge de cours	41
—, — [Voir MERCIER (F.) et —]	396
DEMANGE (G.). — [Voir SERVANTIE (L.) et —]	121
DENIGES (G.). — Coefficients de partage de CNH et des anesthésiques.	57
—, — Cause d'erreur dans la recherche des nitrites en hydrologie	329
—, — Dosage colorimétrique de l'acide hippurique	58
—, — Pseudo-calculs intestinaux	58
—, — Réaction des cations plomb et thallium	56
—, — Réaction sensible de l'eau oxygénée	381
DEROUAUX (Gustave). — Hémostatiques	393
DERRIEN (Yves). — Charge de cours.	41
DERVILLE (R.). — Cas d'intoxication par l'arséniate de plomb. PHYT.	45
DESGREZ (P.). — [Voir LEFÈVRE (C.) et —]	329
DESPERT (Joannès). — Citation	130
D'ESTE (Giuseppe). — Défécation du sang et du lait	199
DÉTRIE (J.). — [Voir MERCIER (F.) et —]	381
DEVAL (Em.-C.- Lucien). — Officier de la Légion d'honneur	18
DEVY. — Citation	89
DOHAN (Janetta Sch.) et WOODWARD (Gladys E.). — Réduction et dosage du glutathion	61
DOISY (Edward A.). — [Voir MAC KEE (R. W.), BINKLEY (S. B.), THAYER (S. A.), MAC CORQUODALE (D. W.) et —]	271
—, — [Voir MAC CORQUODALE (D. W.), CRENEY (L. C.), BINKLEY, HOLCOMB, etc... et —]	271
DONALD (H. P.) et RAYENTOS (J.). — Evipan sodique et porcs	63
DORFMAN (Ralph I.), COOK (J. W.) et HAMILTON (James B.). — Testostérone transformée en androstérone.	123
DOURIS (R.-G.). — Médaille d'argent de l'Internat en pharmacie	99

	Pages.
DRAKE (Miles E.), JOHN (R.), RENS- SHAW (F.) et TRIENES (C. H.). — Muscles lisses et dérivés de l'adré- naline (épinine, synéphrine, ben- zédrine)	272
—, RENSRAW (R. John F.), MODERN (Fred S.) et TRIENES (C. H.).]. — Réponses des muscles lisses à l'adrénaline, etc.	336
DREVON (B.) et FOURNEAU. — Arse- nicaux fixés sur les protéines	330
— et ROUSSIN. — Kjeldahlisation de quelques alcaloïdes	119
DUBOIS (Charles). — Honorariat ...	151
DUBOIS (H.). — Nomination	76
DUBOST (P.). — [Voir HALPERN (B. N.), DUREL (P.), — et ALLINNE (Mad.).]	395
DUDEVANT (Mlle) et LASAUSSE (Ed.). — Traitement de l'eau par le chlo- re	331
DUREL (P.). — [Voir HALPERN (B. N.), —, DUBOST (P.) et ALLINNE (M.).]	395
DUVAL (Pierre). — Décès	20
DU VIGNEAUD (Vincent), CHANDLER (Joseph P.), MOYER (A. W.) et KEPPEL (Dorothy P.). — Choli- ne, homocystine et méthionine dans le régime	200
—, DYER (Helen M.) et KIES (M. W.). — Homocystine et méthionine ..	123
DYER (Helen M.). — [Voir DU VI- GNEAUD (V.), — et KIES (M. W.).]	123

E

EBSTER (Hermann). — Action du gui sur le cœur de grenouille ..	128
EDDY (C. W.). — [Voir DE EDS (Floyd), — et THOMAS (John O.)].	127
EDDY (Nathan B.). — Pharmacologie des dérivés du carbazol (I et II) ..	64
EDS (Floyd DR), EDDY (C. W.) et THOMAS (John O.). — Excrétion de la phénothiazine	127
ELVEHJEM (C. A.). — [Voir AXELROD (A. E.) et —]	200
— — [Voir BLACK (Simon), FROST (D. V.) et —]	384
— — [Voir WOOLLEY (D. W.), WALS- MAN (H. A.) et —]	122
EMERIE (Norris D.) et SHANTZ (Edgar M.). — Cyclisation de la vitami- ne A ₂	387
EMERIQUE-BLUM (Mme L.). — [Voir JAVILLIER (M.) et —]	331
EMERSON (Gladys A.). — [Voir EMERSON (O. H.), — et EVANS (H. M.)].	330
— — [Voir MOHAMMAD (Ali), EMERSON (O. H.), — et EVANS (H. M.)].	388
EMERSON (Oliver H.), EMERSON (Gladys A.) et EVANS (Herbert M.). — Vitamine E et α-tocoquinone	330
— — [Voir MOHAMMAD (Ali), — —,	

	Pages.		Pages
EMERSON (Gl. A.) et EVANS (Herbert M.).]	388	FOURT (Lyman). — {Voir CAMP-	
EMPTOZ (A.-A.). — Nomination	155	BELL (Dan H.) et —]	61
EPDING (Heinz). — {Voir ZIPP (K.)		FOX (Charles D. jor), CLINE (James	
et —]	64	E.) et OTTENBERG (Reuben). — Ir-	
ESCALLON (J.-B.-Fr.). — Officier de		radiation U.-V. de la sulfanilami-	
la Légion d'honneur	18	de	399
ESCHBACH (W. H.). — {Voir GE-		FRANCK (C.). — {Voir GRANDPIERRE	
NUIT (H.) et —]	397	(R.) et —]	392
ESTE (G. D.). — Défection du sang		FRANÇOIS (Edmond). — Cafés colo-	
et du lait	199	niaux	372
ETTELDOFF (James N.). — Traitement		FRANÇOIS (Mlle M.-Th.). — Nécrologie	
de l'intoxication cyanhydrique ..	398	du ph. colonel N. LAFFITTE	147
ETTORI (Jean). — Nomination de		FRAUQUET (Jacques). — Citation	129
professeur	40	FREDERICQ (Henri) et BACQ (Z. M.).	
EVANS (Herbert M.). — {Voir EMER-		— Dérivés xanthiques et syst. ner-	
SON (Ol. H.), EMERSON (Gladys A.)		veux	205
et —]	330	— et —. — Caféine et muscle strié.	206
— — {Voir MOHAMMAD (Ali), EMER-		FROMONT (Jean). — Nomination	76
SON (O. H.), EMERSON (Gl. A.) et		FROST (D. V.). — {Voir BLACK (Sim-	
—]	388	mon), — et ELVERJEM (C. A.).]	384
EWING (D. T.), VANDENBELT (J. M.)			
et KAMM (Ol.). — Absorptions ul-			
tra-violettes des vitamines K ₁ , K ₂ ,			
etc.	271		
F		G	
FABRE (René). — Election à l'Acadé-		GABRIEL (C.). — Charge de cours ..	41
mie de Médecine	75	GAGNIÈRE (Auguste). — Citation ...	150
— et CISMARU (M ^{me} A.). — Caractéri-		GAJATTO (Sante). — Quinine et cœur	
sation de As et des barbituriques		isolé de crapaud	205
dans l'urine	120	GARIN (Ch.). — Nomination	130
FACER (J. F.). — Appareil de CHRUS-		GARRET (G.). — Nomination	42
TENSEN (B. E.) et —	388	GATÉ. — Nomination	130
FERNBACH (Ernest) et RULLIER (Geor-		GAUTRELET (Jean). — Nécrologie ..	127
ges). — Inhibition de la tuberculi-		GAVIN (Gertrude) et Mc HENRY (E.	
ne brute	331	W.). — Vitamine B ₆ et lipides.	384
FERNHOLZ (Erhard). — {Voir ANS-		GAYET (Henri). — Nomination	90
ACHER (S.) et —]	271	GENUIT (H.). — Résistance des rais	
FERRARIS (Angelo). — Solutions hy-		à la digitale	397
podermiques stables	124	— et ESCHBACH (W. H.). — Fixation	
FEYTAUD (J.) et LAPPARENT (P. DE).		de la digitoxine et de la K-stro-	
— La situation actuelle du mar-		phanthine chez le cobaye	397
ché des insecticides	9	GÉRALD (Pierre). — Transfert de	
FISHER (R. B.) et WILHELM (A. E.).		chaire	152
— Synthèse de la créatine	384	GÉRALD (André). — Officier de la	
FLEISCH (A.) et KÜCHLER (W.). —		Légion d'honneur	18
Influence sur la pression veineuse.	392	GERBAY. — Citation	89
FLEURY (G.). — Huitre et hygiène.	203	GHIGI (Elisa). — Dérivés de l'éphé-	
FLEURY (Paul). — Nomination de		drine	201
professeur	90	GIBERTON. — Transfert de chaire ..	40
FONTAINE (Maurice). — Nomination.	151	GIRARD (M ^{re} ce). — Nomination de	
FORBES (J. C.). — {Voir BOWERS (Rus-		chef de laboratoire	93
sell V.), OUTHOUSE (Edgar L.) et		GIRAUD (Robert). — Nomination ..	131
—]	388	GIROUX (Jean). — {Voir ASTRUC (Al-	
FORMAN (S. E.). — {Voir KRANTZ jor		bert), — et BARRAU (Mlle S.). —]	62
(J. C.), CARR (C. J.) et —] ..	128	GOASCUEN (Pierre). — Citation	149
FOUCAULT. — Citation	89	GOFFART (M.). — Adrénoxine et in-	
FOURNEAU (Jean-Pierre). — {Voir Bo-		testin isolé	208
vet (D.), DE LESTRANCE (M ^{me} Yv.)		GOLSE (Jean). — Le professeur L.	
et —]	207	BARTHE	260
FOURNEAU (—). — {Voir DREVON (B.)		GONNET (Al.). — Nomination	77
et —]	330	GOODHART (Robert) et SINCLAIR (H.	
FOURNIER (H.-Ch.-Fr.). — Officier de		M.). — Carence en vitamine B ₆	
la Légion d'honneur	18	chez l'homme	383
		GORIS (Albert). — Etat des appro-	
		visionnement en produits pharma-	
		ceutiques	58
		GOURLAND. — Citation	150

	Pages.
GOURÉVITCH (A.). — [Voir RABATÉ (J.) et —]	383
GOUTAREL (Robert). — [Voir JANOT (M.-M.) et —]	215
GRADEL. — Citation	429
GRAESSE (O.). — [Voir MOLITOR (Hans), ROBINSON (Harry) et —]	395
GRANDPIERRE (R.) et FRANCK (C.). — Vagotonine, caféine, lobéline	392
GRANET. — Nomination	76
GREAVES (Vera D.). — [Voir OKEY (Ruth) et —]	60
GRECO (Antonino). — Akènes de l' <i>Adonis cupaniana</i>	202
GREEN (D. F.), ALLISON (J. B.) et MORRIS (M. L.). — Excrétion de la sulfanilamide chez les chiens	127
GREISHMEIER (E.). — [Voir HAFKESBRING (R.), — et MACALHAES (H.).]	63
GRÉLOT (Paul). — Nécrologie	106
GRIFFITH (Wendell H.). — Dégénérescence hémorragique des rats	388
— et WADE (Nelson J.). — Dégénération hémorragique chez les rats	330
— — — Choline, cystine et méthionine chez les jeunes rats	387
GROSSE-BROCKHOFF (F.) et KALDENBERG (F.). — Antagonisme du sympathique et du vague	126
GRUBER (Ch. M.). — [Voir HAURY (Victor G.) et —]	397
GUÉNIN (J.). — [Voir PÉRONNET (M.) et —]	120
GUÉNOT (Jean). — Citation	429
GUÉZOU (Paul). — Citation	429
GUILLAUME (Albert). — Officier de la Légion d'honneur	48
— — PRIX FABIEN	430
— et DALMAS (R.). — Les insectes parasites du noyer et des noix.	33
— — — PHYT.	25
— et DECHERY (R.). — La protection des châtaignes contre les insectes et les champignons parasites.	33
GUILLAUMIN (Ch.-Ov.). — [Voir LAUBRY (Ch.), JOLY (Fr.) et —]	331
GUILLOIN (André). — Médaille militaire	75
GUILLOT (—). — Charge de cours	41
GUILLOT (Marcel). — La stérilisation. Techniques pratiques et interprétations théoriques	129, 240
— — — Nomination	451
GUNN (J. A.), GURD (M. R.) et BACHS (I.). — Méthoxyphényl-isopropylamine	334
GURD (M. R.). — [Voir GUNN (J. A.), — et BACHS (I.).]	334
GYÖRGY (Paul). — Facteur curatif (vitamine H.)	330
—, KUN (Richard) et LEDERER (Edgar). — Vitamine H de l'intoxication due aux blancs d'œufs	330
— — — [Voir BIRCH (T. W.) et —]	330

H

	Pages.
HAAS (Hans T. A.). — Germérine (I et II)	394, 395
HAFKESBRING (R.), GREISHMEIER (E.) et MACALHAES (H.). — Nembutal	63
HALPERN (B. N.), DUREL (P.), DUBOST (P.) et ALLINNE (Madeleine). — Elimination de l' α -p-aminophényl-sulfamido-pyridine (corps 693)	395
HAMILTON (James B.). — [Voir DORFMAN (Ralph I.), COOK (J. W.) et —]	123
HARISPE (J. V.). — Colorimétrie de l'arsenic après novarsénobenzol	58
HARLAY (V.) et MALANGEAU (Pierre). — Dosage des porphyrines urinaires	59
HARRER (Carter J.). — [Voir SCHULTZE (M. O.), — et KING (C. G.)]	200
HASTINGS (A. Baird). — [Voir DANIELSON (I. S.) et —]	124
— — — [Voir MUUS (Jytte), WESS (Soma) et —]	61
HAURY (Victor G.). — Injections intraveineuses de $\text{SO}_4 \text{Mg}$	394
— et GRUBER (Charles M.). — Action circulatoire du métrazol	397
HAUSCHILD (F.). — Pervitine	389
HAUSSER (Guy) et TRUFFERT (Louis). — Influence de l'alcool ingéré	203
HAZARD (René), CHEYMOL (J.) et HENRY (Robert). — Titrage de l'insuline-zinc-protamine	334
— — — et QUINQUAUD (Alfred). — Apnées toxiques, thionine, bleu de toluyène	271
— — — et — — — Empêchement d'apnées toxiques par l'apomorphine	272
— — — et — — — Apnées toxiques et bleu de méthylène	398
— et JÉQUIER (Robert). — Hyperglycémie par théophylline	333
HEERSWYNGHELS (Jean Van). — [Voir LA BARRE (Jean) et —]	396
HEGER (Hans). — Nécrologie	428
HEIM (Fritz). — Strophanthine	397
HENNY (Maurice). — Citation	430
HENRY (Robert). — [Voir HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et —]	334
HENZE (C.). — [Voir JARISCH (A.) et —]	128
HÉRISSEY (H.) et MASCRÉ (M.). — Stachyose des graines de <i>Leucaena glauca</i>	383
HERMANN (Henri), JOURDAN (P.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — Adrenaline chez le chien dioxané	208
HERWICK (Robert P.). — [Voir LANE (Charles A.), — et KOPPANYI (Theod.)]	400
HEUBNER (W.) et PAPIERKOWSKI (J.). Toxicité de la nicotine	399
HOFF (H. E.). — [Voir NARUM (L. H.) et —]	394

	Pages.		Pages.
HOGAN (Albert G.) et PARROTT (Ernest M.). — Anémie des poulets par avitaminose A	386	KELSEY (F. E.). — Lipase du ricin	122
HOLCOMB (W. F.). — [Voir MAC CORQUODALE (D. W.), CHENEY (L. C.), BINKLEY (S. B.), —, MAC KEE (K. W.), etc.]	271	—, — Lipase pancréatique	123
HORWITT (M. K.) et COWGILL (George R.). — Effets du plomb ingéré. HOUDINIÈRE (A.). — Le lait écrémé ..	399	KEPPEL (Dorothy M.). — [Voir DU VIGNEAUD (V.), CRANBLER (Joseph P.), MOYER (A. W.) et —]	200
HOWELL (Stacey F.). — Urée sanguine	122	KERGONOU (Edouard). — Nouvelle réaction de la caféine. Dosage ..	57
HUGHES (James). — [Voir SAIFER (Abr.) et —]	60	KERVERN (Auguste). — Nomination. KIES (Marian Wood). — [Voir DU VIGNEAUD (V.), DYER (Helen M.) et —]	155
IJ		KING (C. J.). — [Voir SCHULTZE (M. O.), HARRER (Carter J.) et —] ..	123
INGALLS (Janet K.). — [Voir THOMAS (Lloyd E.), — et LUCK (J. M.)]	60	KLEIN (J. R.). — [Voir KORN (Henry I.) et —]	200
IVY (A. C.). — [Voir CARRIYER (Haddon M.) et —]	399	KOEHN (C. J.). — [Voir KORN (Henry I.) et —]	122
JACQUOT (Raymond). — [Voir THIVOLLE (Lucien) et —]	271	KOEHN (C. J.) et SHERMAN (W. C.). — Dosage du carotène et de la vitamine A	200
JANOT (M.-M.). — Nomination de professeur	451	KOHN (Henry I.) et KLEIN (J. R.). — Synthèse du facteur V et de la cozymase	386
— et GOUTAREL (Robert). — Sur un succédané éventuel du rhiz, d' <i>Hydrastis</i> : la racine de <i>Berberis laurina</i> Billb. (Thumb.)	215	KOPPANYI (Theodore). — [Voir LINEGAR (Ch. A.), HERWICK (Robert P.) et —]	122
JARISCH (A.) et HENZE (C.). — Volume hépatique et action du gui ..	128	KRAMER (Benjamin). — [Voir SOBEL (Alb. E.), YUSKA (H.), PETERS (D. D.) et —]	400
JAVILLIER (M.) et EMERIQUE-BLUM (M ^{me} L.). — Rachitisme avec excès de vitamine A	331	KRANTZ <i>jos</i> (John), CARR (C. Jelleff) et FORMAN (Sylvan E.). — Alkyl-nitrites	385
JENEY (A. von) et CZIMMER (Anna G.). — Substances flavoniques et cœur de grenouille	206	KRAUSKOPF (Br.). — [Voir BERGSTERMAN (H.), NÖCKER (P. A.) et —] ..	127
—, ARI (L.) et BARANTAI (P.). — Quercitrine et dinitrophénol	391	KRIEGER (L.-J.). — Nomination	127
— et VALTI-NAGY (T.). — Quercitrine et dinitrophénol	391	KÜCHLER (W.). — [Voir FLEISCH (A.) et —]	431
JÉQUIER (Robert). — [Voir HAZARD (René) et —]	333	KUHN (Richard). — [Voir GYÖRGY (Pi), — et LEDERER (E.)]	392
JESSERER (Hans). — [Voir BRÜCKE (Fritz Th. von) et —]	389	KURS (M. L.), LONGLEY (B. J.) et TATUM (A. L.). — Accoutumance aux arsenicaux organiques	330
JOHN (R.). — [Voir DRAKE (Miles E.), —, RENSHAW (F.) et THIESEN (C. H.)]	272	L	
JOLY (Fr.). — [Voir LAUBRY (Ch.), — et GUILLAUMIN (Ch.-Ov.)]	331	LA BARRE (Jean) et VAN HEERSWYNGHELS (Jean). — Sensibilité au calcium après digitale	396
JOLY (Pierre). — Citation	89	LABAT (J.-A.). — Recherche du C O. —, — Incompatibilité du thiocol ..	58
JOURDAN (F.). — [Voir HERMANN (Henri), —, MORIN (G.) et VIAL (J.)]	208	—, — Les papiers, cotons, soies artificielles	124
JUKES (Thomas H.). — Besoins du poulet en acide pantothénique ..	60	LACHAUX (Maurice). — La culture des tissus végétaux (Revue)	58
K		LAFFITTE (Numa). — Nécrologie ...	168
KALDENBERG (F.). — [Voir GROSSE-BROCKROFF (F.) et —]	126	LA FLORISTA (Aldo). — <i>Ephedra nebrodensis</i> de Sardaigne	147
KAMM (Ol.). — [Voir EWING (D. T.), VANDENBELT (J. M.) et —]	271	LAMBIN (Suzanne). — [Voir RÉGNIER (J.) et —] .. 5, 71, 155, 230, 285,	202
KANDA (Zengo). — Action des sulfates purgatifs injectés	391	LAMY. — Citation	341
		LANTENOIS (Marcel). — Nomination.	76
		LAPPARENT (P. DE). — [Voir FEYTAUD (J.) et —]	426
		LARSEN (Junius) et POE (Charles F.). — Solubilité de l'amylase pancréatique	9

	Pages.
LASAUSSIE (Edouard). — [Voir DUDE- VANT (Mlle) et —]	331
LAUBRY (Ch.), JOLY (Fr.) et GUIL- LAUMIN (Ch.-O.). — Oxygénothéra- pie des affections cardio-vasculai- res	331
LAURENS (Jean). — Citation	89
LEBEAU (P.). — Hommage au prof.	37
LEBLANC. — Citation	90
LEBON (Eug.). — Nomination de doyen	40
LECANNU (Em.). — Nomination	77
LECLERC (Henri). — <i>Le myrte; sa légende, son histoire, ses vertus thérapeutiques</i>	319
—, — <i>La pharmacologie de la gomme ammoniaque</i>	81
—, — <i>L'arrow-root</i>	203
LECOQ (Raoul). — <i>Action du gluco- nate de calcium sur la réserve al- caline et la calcémie</i>	21
—, — <i>Injectons intraveineuses de gluconate de calcium</i>	331
—, — <i>Alcalose et rachitisme</i>	331
—, — [Voir BERTRAND (Ivan) et —].	78, 251
LECOUVEY (Julien). — Citation	151
LEDERER (Edgar). — [Voir GYÖRGY (P.), KURN (R.) et —]	330
LEDoux. — Fonctions directoriales.	41
LEFÈVRE (Camille) et DESGREZ (P.). — Oxydation du soufre en chimie organique	329
— et —, — Dosage de la méthioni- ne	329
— et —, — Catabolisme du soufre.	329
LEFORT. — Citation	76
LEGENDRÉ (R.) et LORMAND (Ch.). — <i>Deux huiles de foie de poissons utilisables actuellement</i>	224
LÉGER (P. V.). — Nomination	76
LEHMAN (A. J.). — Effets inhibiteurs des barbituriques	63
LEJEUNE (Maurice). — Nomination.	154
LE MANER (René). — Citation	150
LE MOULT. — Citation	129
LEMOYNE (Mlle Simone). — [Voir CO- LIN (Henri) et —]	201
LENDLE (L.) et PUHLMANN (H.). — Le sucré de la k-strophanthine	397
— et SCHWERRROCK (W.). — Action des strophanthines	126
LÉOBARDY (DE). — Nomination	152
LE PAGE (G. A.). — [Voir PETT (L. B.) et —]	387
LEPESME (Pierre). — A propos des bruches et de la désinsectisation des légumes secs	PHYT. 36
LEPRINCE (M.-Ch.-L.). — Officier de la Légion d'honneur	48
LE ROY. — Citation	150
LERoy (R.-P.). — Officier de la Lé- gion d'honneur	48
LESAGNOL (Albert). — Nomination.	151
—, BIZARD (G.) et TURLUR (J.). — <i>Phényldioxyphénylaminoéthane</i>	208
— et MERVILLE (R.). — <i>Contribution</i>	

à la recherche toxicologique de l'apiol	280
LESTRANGE (Mlle Yv. DE). — [Voir BOVET (Daniel), — et FOURNEAU (J. P.)]	207
LESURE (A.). — Société de Pharma- cie	20
—, — <i>Histamine, tyramine et trypt- amine du sérum sanguin</i>	59
LETULLE (Raymond). — Examen des selles dans les entérites	333
LEVA (Ernst). — Microdosage du so- dium	385
LIACI (Luigi). — Ergot et activité contractile de la rate	204
LINEGAR (Charles A.), HERWICK (Ro- bert P.) et KOPPANYI (Theodore). — Nicotine, éserine et ganglions sympathiques	400
LOEPER (M.). — Rapport sur les exi- gences et les économies en mé- dicaments	68
LOISEAU (Jean). — Médaille d'argent de l'Internat en pharmacie	93
—, — [Voir MASCRÉ (M.) et —]	273
LONGLEY (B. J.). — [Voir KUHS (M. L.), — et TATUM (A. L.)]	391
LORMAND (Ch.). — [Voir LEGENDRE (R.) et —]	224
LOUIS (A. F. M.). — Nomination	42
LOURTEAU (André). — Citation	149
LOZACH (Jean-P.-M.). — Médaille d'ar- gent des épidémies	90
LUCAS (G. H. W.) et BONNYCASTLE (D. D.). — Adrénaline et intestin	272
LUCAS (Virgilio). — <i>Berberis laurina</i> .	202
LUCIEN (Ludovic). — Citation	150
LUCK (James Muffay). — [Voir THO- MAS (L. E.), INGALLS (Janet K.) et —]	60
LUDUENA (F. P.). — Cryptopine	392
LUIGGI (D.). — Nomination	42
LURCAT (Guy). — Citation	150
LUSIGNANI (G.). — L'acide campho- sulfonique, stabilisant du gluco- nate	382
LUTZ (Louis). — Honorariat	40

M

MACARY (Mlle S.). — [Voir MERCIER (F.) et —]	396
MAC CORQUODALE (D. W.), CHENEY (L. C.), BINKLEY (S. B.), HOLCOMB (W. F.), MAC KEE (R. W.), THAYER (S. A.) et DOISY (E. A.). — Consti- tution et synthèse de la vitamine K	271
—, — [Voir MAC KEE (R. W.), BIN- KLEY (S. B.), THAYER (S. A.), — et DOISY (E. A.)]	271
MAC KEE (R. W.), BINKLEY (S. B.), THAYER (Sidney A.), MAC CORQUO- DALE (D. W.) et DOISY (Edw. A.). — Isolément de la vitamine K _a	271

	Pages.		Pages
MAC KEE (R. W.). — [Voir MAC CORQUODALE (D. W.), CHENEY (L. C.), BINKLEY (S. B.), HOLCOMB (W. F.), — TRAYER (S. A.), etc.]	271	MÉRIGOT DE TREIGNY. — Réflexe oculocardiaque spontané	203
MAEDLER (Pierre). — Citation	454	MERVILLE (R.). — [Voir LESPAGNOL (A.) et —]	280
MAGALHAES (H.). — [Voir HAFKESBRING (R.), GRAESHEIMER (E.) et —]	63	MESNARD (Pierre). — Indice de sulfocyanogène des corps gras	56
MALANGEAU (Pierre). — [Voir HARLAY (V.) et —]	59	—, Détermination de l'ind. d'iode.	56
MALEPART (André). — Citation	89	—, Solubilité de l'iode et collutoire iodée	124
MARCLAND (R.). — Nomination	76	MESTRE (Raoul). — A propos de l'Ordre des Pharmaciens	49
—, — Honorariat	452	MEUNIER (André). — Le professeur Paul GRÉLOT	106
MARÉCHAL. — Citation	88	MEYER (Jacques). — [Voir SARTORY (Aug.) et —]	209
MARRAZZI (Amedeo S.). — Adrénaline et les ganglions sympathiques ..	335	MEYER (K. N.). — Effets du sulfate de benzédrine chez l'homme [Lire : BEYER (Karl H.)]	336
MARRI (Rodolfo) et MARTINETTI (Renato). — Barbituriques et système neurovégétatif (véronal sodique et adrénaline)	272	MIES (H.). — Action de la prostigmine	399
MARTIN (H.-Alph.-A.). — Officier de la Légion d'honneur	48	MILLER (Léon L.). — Choc anaphylactique et azote	389
MARTIN (Pierre). — Citation	450	MINGOIA (QUINTINO). — Synthèse de la benzédrine	202
MARTIN-SANS (Em.). — Nécrologie.	192	MINOT (A. S.). — Calcium dans l'intoxication guanidique	390
MARTINET (Robert). — Citation	89	—, — Atropine comme préventif de l'intoxication guanidique	290
MARTINETTI (Renato). — [Voir MARRI (Rodolfo) et —]	272	MODERN (Fred S.). — [Voir DRAKE (M. E.), RENSCHAW (R. J. F.), — et THIENES (C. H.)]	336
MASCHÉ (Marcel) et LOISEAU (Jean). — Dosage des alcaloïdes par précipitation silicotungstique et colorimétrie	273	MOE (Gordon K.) et VISSCHER (Maurice B.). — Glucosides du <i>Digitalis lanata</i>	397
— et OTTENWAELEDER (André). — Recherches sur le <i>Leucaena glauca Benth.</i>	65	MOHAMMAD (Ali), EMERSON (Ol. H.), EMERSON (Gl. A.) et EVANS (Herbert M.). — Complexe vitamine B ₂	388
—, — [Voir HÉRUSSEY (H.) et —] ..	383	MOISSET DE ESPANÈS (E.). — Gelsémine et système nerveux	206
MATHOU (Mlle Th.). — [Voir BRUSTIER (V.) et —]	192	—, — <i>Gelsemium elegans</i>	206
MAUGEN (G.). — [Voir BLANC (Pl) et —]	143	—, — [Voir CAHENS (Raymond) et —].	397
MAURAIN (Ch.). — Nomination	40	MOLITOR (Hans), ROBINSON (Harry) et GRAESSLE (O.). — Toxicité de la 2-sulfanilylaminopyridine	395
MAURIAC (P.-L.). — Nomination	42	MONNET (R.). — Charge de cours ..	40
MAYER (G.). — [Voir SELLER (C.) et —]	63	MONVOISIN. — Citation	89
MAYER (R. L.) et OCHESLIN (Ch.). — Acide p.-nitrobenzoïque et ses esters	395	MOREL (André). — Médaille d'or de l'Internat en pharmacie	93
Mc COLLUM (E. V.). — [Voir DAY (Harry G.) et —]	123	MORELLE (Edmond). — Nomination.	44
—, — [Voir ORENT-KEILES (Elsa) et —]	389	—, — Nécrologie	428
Mc HENRY (E. W.). — [Voir GAVIN (Gertrude) et —]	384	MORETTE (André). — La classification des éléments	381
Mc LACHLIN (A. D.). — Ergométrine et utérus isolé	126	MORIN (G.). — [Voir HERMANN (Henri), JOURDAN (F.), — et VIAL (J.)].	208
MEIDINGER (F.). — Action nerveuse du sulfate de phénylaminopropiane.	399	MORRIS (M. L.). — [Voir GREEN (D. F.), ALLISON (J. B.) et —]	127
MENDOZA DAZA (R.). — [Voir PARIS (R.) et —]	146	MOSSINI (Antonio). — Théophylline-papavérine	201
MERCIER (Fernand) et DELPHAUT (J.). — Glucosides de l' <i>Adonis vernalis</i> . — et DETRIE (J.). — Camphosulfonates d'alcaloïdes	396	— et CALUMI (Valter). — Solutions injectables de lécitine	382
— et MACARY (Mlle S.). — Dosage biologique des glucosides de l' <i>Adonis</i>	396	MOTTE (Robert). — Nomination	455
— et VIGNOLI (Louis). — Note sur l'assonbo-Kan du Dahomey	396	MOULIN (A.). — Nomination	430
		MOULINIER (P.-M.). — Nomination ..	77
		MOULIÉ (Auguste). — Nécrologie ..	8
		MOURMET (Maurice). — Citation	450
		MOURLON (Paul). — Citation	449

	Pages.
MOUSSERON (Max). — Nomination ..	130
— — Honorariat	151
MOYER (A. W.). — [Voir DU VIGNEAUD (V.), CHANDLER (J. P.), — et KEPPEL (Dorothy M.)]	200
MUNTWYLER (Edward). — [Voir ZORN (Carla M.), — et BARLOW (O. W.)]	63
MUSUMECI (S.). — [Voir CANAVA (A.) et —]	205
MUUS (Jytte), WEISS (Soma) et HASTINGS (A. Baird). — Carence en thiamine	61

N

NAHUM (L. H.) et HOFF (H. E.). — Fibrillation par le potassium ...	394
NATRAS (P ^h). — Charge de cours ..	41
NEVER (Henry E.). — [Voir VINCKE (Erich) et —]	391
NICCOLINI (Pietro). — Camphosulfonates d'antipyrine et de pyramidon	204
NICOLAS (G.). — Sur l'extension en France de la cochenille du mûrier. PHYT.	7
NIVAUD (Marcel). — Citation	89
NÜCKER (P. A.). — [Voir BENGSTEN-MANN (H.), — et KRAUSKOPF (Br.)].	127
NORTHUP (David W.) et VAN LIERE (Edward J.). — Anoxémie et absorption	395

O

OCROA et PETERS. — Méthode d' — ..	383
ORDO (Bernardo). — Acide méthylène-disalicylique	202
ORCHSLIN (Ch.). — [Voir MAYER (R. L.) et —]	395
OKRY (Ruth) et GREAVES (Vera D.). — Anémie par cholestérol	60
ORIENT-KEILES (Elsa) et Mc COLLUM (E. V.). — Rats avec régime pauvre en sodium	389
OTTENBERG (Reuben). — [Voir FOX (Ch. L. j ^{or}), CLINE (James E.) et —]	399
OTTENWALDER (André). — [Voir MASCRÉ (M.) et —]	65
OUTHOUSE (Edgar L.). — [Voir BOWER (R. V.), — et FORBES (J. C.)].	388

P

PAGET (Marcel), BLANC (P.) et CAISSE (A.). — Application de la défécation ferrocyanozincique à l'analyse de denrées alimentaires	337
PANCIER (F.). — Société d'Histoire de la Pharmacie	41

Pages

PANCIER (F.). — Une Ecole de Pharmacie éphémère, à Orléans	79
PANIER (Raymond). — Médaille	130
PAPAVASSILOU (M ^{me} M.). — [Voir CHÉRAMY (P.) et —]	120
PAPIERKOWSKI (J.). — [Voir HUBNER (W.) et —]	399
PAPILLAUD (Louis). — Nomination. PARIS (René). — Caractérisation du grignon d'olive par le réactif de Pabst	124
— et MENDOZA DAZA (R.). — Sur une Apocynacée de Colombie, Rauwolfia heterophylla R. et Sch.	17
— et RIGAL (Marcel). — Etude botanique des Erythrophleum de l'Afrique occidentale	146
PARROTT (Ernest M.). — [Voir HOGAN (Albert G.) et —]	362
PASTAC (L.). — Protection des poiriers contre les cécidomyies PHYT.	386
— — Problèmes de la défense des plantes en Allemagne PHYT.	4
PATRE-FICOT (Léon). — Citation ..	31
PEARSON (P. B.). — Acide nicotinique du sang des Mammifères	129
PELOU. — Nomination de chef de laboratoire	122
PERLOW (Samuel). — Action vasodilatatrice de la prostigmine	93
PÉRONNET (Marcel) et GUÉNIN (J.). — Réactif iodo-cuivreux et alcaloïdes. PERRIN (Albert). — Nomination ..	399
PERRIN (Albert). — Nomination ..	120
PERRON (Em.). — Aurons-nous un café français ?	41
— — Parenté botanique, constitution chimique et propriétés pharmacologiques	372
— — Notice nécrologique sur le sénateur A. MOUNÉ	325
PETERS (David D.). — [Voir SOBEL (Alb. E.), YUSKA (H.). — et KRAMER (B.)]	8
PÉTIGNY (Maurice). — Citation	385
PETIT (Georges). — Les arsines (Revue)	150
PETIT (Georges). — Citation	29, 88,
PETT (L. B.) et LE PAGE (G. A.). — Epreuve visuelle de l'avitaminose A	179
PIELUG (Friedrich). — Action du sympatol	150
PHILIPPOT (E.). — [Voir DAUTREBANDE (L.), — et CHARLIER (R.)]	125
PICON (M.). — Emulsions injectables	334
PIETTE. — Nomination de pharmacien des hôpitaux	61
PIETTRE (Maurice). — Le complexe globine-hématine	132
PILETTA (Marcel). — Citation	270
PILLU (Henri). — Citation	89
PITTORRU (Quirico). — [Voir BERTINO (Stefano) et —]	129
PLATZ (Blanche R.). — [Voir SCHNEIDER (H.), STEENBOCK (H.) et —].	204
PLOUSSART (Pierre). — Citation	387
	151

	Pages		Pages.
POR (Charles F.). — [Voir LARSEN (Junius) et —]	384	RÉGNIER (J.) et QUEVAUVILLER (André). — Sels de sodium et œil énucléé de grenouille	390
OLONOVSKI (Michel). — Nomination	76	RÉGNIER (Mlle M.-Th.). — Nouveau test d'activité androgène	62
POSTIC (François), COURTOIS (Jean) et RABATÉ (Jacques). — Dosage de l'alcool dans le sang	383	—, — [Voir ANTOINE (G.) et —]	62
POYETON (Benoit). — Nomination ..	77	RÉGNIER (Robert). — Enquête et recherches sur les hannetons.	11
PREVET (Fr.). — Nominations.	124	REINDELL (H.). — [Voir BAUER (Hellmut) et —]	126, 207
PROUZAT (Robert). — Citation	76	REINERT (M.) et WINTERSTEIN (A.). — Action de l'héparine	393
PROVENCE (Michel). — Citation	129	RENSHAW (F.). — [Voir DRAKE (M. E.), JOHN (R.), — et THIENES (C. H.)]	272
PRUDHOMME (R. O.). — Colorimétrie biologique de la quinine	59	RENSHAW (R. John F.). — [Voir DRAKE (Miles E.), —, MODERN (Fr. S.) et THIENES (C. H.)]	336
PUHLMANN (H.). — [Voir LENDLE (L.) et —]	397	RIBAUT (H.). — Honorariat	76
PYRONNET (Henri). — Citation	150	RICHTER (Hans) et SCHRÖCKSNABEL (Hans). — Ralentissement du pouls par le gui	128
Q		RICHTER (Rudolf). — Action des alcaloïdes résiduels de la lobélie ..	392
QUÉRIALD (H.). — Nomination	42	RIGAL (Marcel). — [Voir PARIS (R.) et —]	362
QUEVAUVILLER (André). — [Voir RÉGNIER (Jean) et —]	390	RINEHART (Robert E.). — [Voir WEST (Edw. S.), CHRISTENSEN (Bert E.) et —]	388
QUINQUAUD (Alfred). — [Voir HAZARD (R.), CHEYMOL (J.) et —]. 271, 272,	398	RISI (Antonio). — Sulfate de Na antidote du baryum	391
QUINTINO. — Lire : MINGOIA (Quintino)	202	RITTENBERG (D.). — [Voir CLUTTON (Roger F.), SCHOENHEIMER (Rudolf) et —]	385
R		RIVOIRE (R.). — Epreuve de la galactosémie provoquée	332
RABATÉ (Jacques). — Etude du <i>Schwoenkia americana</i>	201	ROBINSON (Harry). — [Voir MOLITOR (Hans), — et GRAESSE (O.)]	395
— et GOURÉVITCH (A.). — Tartre gauche des feuilles de <i>Bauhinia</i> . —, — [Voir CHARAUX (C.) et —]. 200, ..	383	ROCHAUX (Jean). — Nomination	42
—, — [Voir POSTIC (Fr.), COURTOIS (Jean) et —]	383	ROCHARD (Alexis). — Citation	150
RACINE (Jean). — Médaille militaire. RATHERY (Fr.). — Régimes pour malades	75	ROBILLON (G.). — Réactions de la sulfamide	329
RAUCOURT (M.). et TROUVELOT (B.). — La lutte contre le doryphore et la production de la pomme de terre	1	ROSENKRANZ (S.). — Adrénaline par voie buccale	336
RAVENTOS (J.). — [Voir DONALD (H. P.) et —]	63	ROUSSIN (—). — [Voir DREVON (B.) et —]	119
RAVINA (A.). — Charbon bactérien et sulfamides	331	RULLIER (Georges). — [Voir FERNBACH (Ernest) et —]	331
RAYMOND-HAMET. — Dose mortelle du chlorhydrate de strychnine pour le cobaye	306	S	
—, — Pharmacologie du chalcupa. —, — Dose létale du sulf. de spartéine chez le cobaye	397	SACQUÉPÉE (Jean). — Méd. des épidémies	37
—, — Rhynchophylline, mitrinermine et mitraphylline	392	SADOT (P ^e -Eug.-J.). — Légion d'honneur	149
—, — Hypotension par hydrocinchonidine	392	SAIFER (Abraham) et HUGHES (James). — Dosage des chlorures en biologie	60
REGNIER. — Citation	129	SAKAGUCHI. — Réaction de —	60
RÉGNIER (J.). — Nomination de professeur	90	SALISBURY (L. Frank) et ANDERSON (R. J.). — Chimie du <i>Cysticercus fasciolaris</i>	122
— et LAMBIN (Suzanne). — Etude pharmacodynamique du camphre et de divers camphosulfonates, 5, 71, 155, 230, 285, ..	341	SANDERS (Ewald). — Action de l'adrénaline per os et des extraits sur-rénaux	207
— et QUEVAUVILLER (André). — Atropine et œil de grenouille ..	390		

	Pages
SANTI (Ugo). — Succédané du beurre de cacao	382
SANTONY (Aug.) et MEYER (Jacques). — <i>L'anthraxose du noyer et le cycle évolutif du parasite Gnomonia leptostyla</i> (Ces. et De Not.) Klebahn	209
SCHNEIDER (H.). — [Voir TIFFENEAU (M.) et —]	208
SCHNEIDER (H.), STEENBOCK (H.) et PLATZ (Blanche R.). — Facteurs de guérison de l'acrodynie du rat. SCHÖNHEIMER (Rudolf). — [Voir CLUTTON (Roger F.). — et RITTENBERG (D.).]	387
SCHRÖCKSNABEL (Hans). — [Voir RICHTER (Hans) et —]	385
SCHULTZE (M. O.). — Oxydase du cytochrome chez le rat	128
—, HARRER (Carter J.) et KING (C. G.). — Ac. ascorbique dans les tissus	122
SCHWARTZ (Bernard M.). — [Voir SMITH (Paul K.), WINKLER (Alexander W.) et —]	200
SCHWERNBERG (W.). — [Voir LENDLE (L.) et —]	60
SEAGER (L. D.). — K Cl et iris	126
SEGARD. — Citation	398
SEIFTER (Joseph). — Triméthylstibine	129
SELLEI (C.) et MAYER (G.). — Action des hypnotiques	391
SERGEANT (Em.). — Président de l'Académie de Médecine	63
SERVANTIE (L.) et DEMANGE (G.). — Colorimétrie de la sulfanilamide. SHANTZ (Edgar M.). — [Voir EMBREE (Norris D.) et —]	20
SHERMAN (W. C.). — [Voir KOERN (C. J.) et —]	121
SIGALAS (Raymond). — Nomination de professeur	387
SIMONART (André). — Isomères de l'acétyl- β -méthylcholine	386
—, [Voir BACQ (Z. M.) et —] ...	386
SINCLAIR (H. M.). — [Voir GOODHART (Robert) et —]	40
SMITH (Paul K.), WINKLER (Alexander W.) et SCHWARTZ (Bernard M.). — Magnésium après injection de SO Mg	127
SOBEL (Albert E.), YUSKA (Henry), PETERS (David D.) et KRAMER (Benjamin). — Influence du Ca, du P et de la vitamine B sur le plomb sanguin	207
SOKORAY (Lorant) et CZIMMER (Anna G.). — Quercitrine et organes abdominaux	383
SOLKOT (Roy). — [Voir CLARKE (Florence), — et CORLEY (Ralph C.).]	206
SOMMELET (M.). — Le prof. E. BLAISE	200
SONIGO. — Citation	111
SOSA-BOURDOUIL (M ^{me} Cécile). — Acide ascorbique des piments et tomates	154
	383

	Pages
SOULAIRAC (A.-F.). — Officier de la Légion d'honneur	18
STANLEY (W. M.). — Virus des taches rondes du tabac	121
STARKENSTEIN (Em.). — Actions excitantes de la quinine	64
STEENBOCK (H.). — [Voir SCHNEIDER (H.). — et PLATZ (Blanche R.).]	387
STEWART (Harold J.), CRANE (Norman F.) et DETRICK (John E.). — Effet du 2-4-dinitrophénol	393
STOUVENEL (Pierre). — Citation ..	89
SVEC (Franz). — Digitaliques et suc gastrique	207
—, Résorption de la g-strophanthine	397

T

TABART (E.). — Vers l'Ordre des Pharmaciens	30
TAINTER (M. L.). — [Voir CRUSMON (Cathrine A.) et —]	335
—, [Voir CRUSMON (J. M.) et —] ..	335
TALBOTT (John H.). — [Voir CONZOLAZIO (W. V.) et —]	388
TASSILLY (Eugène). — Nécrologie ..	39
TATUM (A. L.). — [Voir KUES (M. L.), LONGLEY (B. J.) et —]	391
TÉCHOUYRES (E.). — Honorariat ..	76
TERGINET (Louis). — Citation	129
TEYSSIER. — Citation	129
THAYER (Sidney A.). — [Voir MAC CORQUODALE (D. W.), CHENEY (L. C.), BINKLEY (S. B.), HOLCOMB (W. F.), MAC KEE (R. W.), — et DOBBSY (E. A.).]	271
—, [Voir MAC KEE (R. W.), BINKLEY (E. B.), —, MAC CORQUODALE (D. W.) et DOBBSY (Edw. A.).]	271
THIENES (C. H.). — [Voir DRAKE (M. E.), JOHN (R.), RENSCHAW (F.) et —]	272
—, [Voir DRAKE (M. E.), RENSCHAW (R. J. F.), MODERN (F. S.) et —]	336
THIVOLLE (Lucien) et JACQUOT (Raymond). — Dosage de l'ancurine par fermentation	271
THOMAS (André). — Répercussivité et irritabilité	332
THOMAS (John O.). — [Voir EDS (F. DE), EDDY (C. W.) et —]	127
THOMAS (Lloyd E.), INGALLS (Janet K.) et LUCK (James Murray). — Dosage de l'arginine	60
THONIER (Maurice). — [Voir DASTUGUE (Gaston) et —]	354
TIFFENEAU (Marc) et SCHNEIDER (H.). — Adrénaline et intestin de cobaye	208
— et —. Perfusion continue d'adrénaline et d'acétylcholine ..	208
TORAUDE (L.-G.). — Ce qu'il faut savoir de la Pharmacie	81
—, — Recueillement et courage	1

	Pages.		Pages.
TOULOUSE (Jacques). — Citation	89	WADE (Nelson J.). — [Voir GRIFFITH (Wendell H.) et —]	330, 387
TOUSSAINT (Paul). — Nomination ..	130	WAIMAN (Harry A.). — [Voir WOOLLEY (D. W.), — et ELVEHJEM (C. A.)]	122
TRIA (Eusebio). — L'anticatalase ..	61	WEDD (Alfred M.). — Digoxine et potassium du muscle	397
TROUVELOT (B.). — [Voir RAUCOURT (M.) et —]	PHYT. 1	WEISS (Soma). — [Voir MUUS (Jylle), — et HASTINGS (A. B.)]	61
TRUFFERT (Louis). — [Voir HAUSER (Guy) et —]	203	WEITZ (R.). — La protection des poiriers contre les Cécidomyies.	PHYT. 3
TULANE (Victor J.). — [Voir WILKERSON (Verdon A.) et —]	122	WEST (Edward S.), CHRISTENSEN (Bert E.) et RINEHART (Robert E.). — Microdosage de CO ₂ dans le sang.	388
TURLUR (J.). — [Voir LESPAGNOL (A.), BIZARD (G.) et —]	208	WHITE (Abraham). — [Voir WHITE (Julius) et —]	200
U-V		WHITE (Julius) et WHITE (Abr.). — Arrêt de croissance chez les rats —	200
UZUBECKG (Pierre). — Nomination.	130	WHITE (P. R.). — Milieu de culture pour les tissus végétaux	171
VAILLE (Charles). — Citation	149	WILDEMAN (Em. de). — Parenté systématique et constitution chimique des végétaux	325
VALLÉE (Cyrille). — Honorariat	151	WILHELM (A. E.). — [Voir FISHER (R. B.) et —]	385
VALYI-NAGI (T.). — [Voir JENY (A. von) et —]	391	WILKERSON (Verdon A.) et TULANE (Victor J.). — Méthionine dans la couche cornée de la peau	122
VANDENBELT (J. M.). — [Voir EWING (D. T.), — et KAMM (OL.)]	271	WILLAUME (F.). — Comment économiser le cuivre. Conseils pour 1942	PHYT. 38. 41
VAN DONGEN (K.). — Parasympatol et fibrillation cardiaque	334	WINKLER (Alexander W.). — [Voir SMITH (Paul K.), — et SCHWARTZ (B. M.)]	60
VAN HEERSWYNGHELS (Jean). — [Voir LA BARRE (Jean) et —]	396	WINTERSTEIN (A.). — [Voir REINERT (M.) et —]	393
VAN LIEBE (Edward J.). — [Voir NORTHUP (David W.) et —]	395	WOODWARD (Gladys E.). — [Voir DOHAN (Janetta Sch.) et —]	61
VASCELLARI (FRANCESCO). — Succédanés du café	203	WOOLLEY (D. W.), WAIMAN (Harry A.) et ELVEHJEM (C. A.). — Facteur antidermatite du poulet	122
VELUET (M.). — Fonctions directo- riales	153	Y-Z	
VERDON (Em.). — Nomination	42	YUSKA (Henry). — [Voir SOBEL (Alb. E.), —, PETERS (David D.) et KRAMER (B.)]	385
VEROUL (Raymond). — Citation ...	150	ZANOTTI (Vittorio). — Réactions du véronal, antipyrine, pyramidon ..	201
VESSELOVSKY (Olga). — [Voir ZUNZ (E.) et —]	127	ZIPP (K.) et EPPING (Heinz). — Actions d'échanges du pyramidon et des hypnotiques	64
VIAL (J.). — [Voir HERMANN (H.), JOURDAN (F.), MORIN (G.) et —] ..	208	ZORN (Carla M.), MUNTWYLER (Edward) et BARLOW (O. W.). — Barbiturates, oxygène et bleu de méthylène	63
VIGNEAUD (V. du). — [Voir Du VIGNEAUD (Vincent), etc.]	123, 200	ZUNZ (Edgar) et VESSELOVSKY (Olga). — Ergométrine et diurèse	127
VIGNOLI (Louis). — [Voir MERCIER (F.) et —]	396		
VILLENEUVE (J.). — Nomination ..	130		
VINCKE (Erich) et NEVER (Henry E.). — Dérivés de la vanilline	391		
VISSCHER (Maurice B.). — [Voir MOR (Gordon K.) et —]	397		
VITTE (G.). — Brome dans les che- veux	121		
VLADESCO (Radu). — Dosage rapide de la cellulose	201		
—, — Dosage du potassium par micro-sédimentation	271		
—, — Dosage du soufre	270		
—, — Dosage des sucres réducteurs.	270		
VOGGIN (Fr.). — Honorariat	155		
W			
WACHSMUTH (H.). — Composés d'al- caloïde et d'imide	381		

TABLE DES OUVRAGES ANALYSÉS

	Pages.
B	
BARBIER (J.) et PIQUET (G.). — La sédimentation sanguine en prati- que médicale courante	54
BARTHÉLEMY (Odette). — [Voir GAR- NIER (Gabriel) et —]	135
BAZIN (Mlle S.). — Etude de l'action des substances toxiques sur la cellule végétale	198
BINET (Léon). — [Voir ROGER (H.) et —]	118
BROOKS (G.). — Banane sèche. Etude biochimique et technologique ..	380
BRUNETEAU (Pierre). — J'ai deux enfants (récits)	403

C	
CARRÉ (Pierre). — Précis de technologie et de chimie industrielle (4 ^e édition).	117
CHABROL (Etienne). — Les régimes des hépatiques	379
CHAUVEL (F.). — Manuel de questions orales pour le stage	134
CHEYMOL (Jean). — Médicaments antianémiques et anémies expérimentales	53
CLAUDE (H.) et RUBENOVITCH (P.). — Thérapeutiques biologiques des affections mentales	378
COURMONT (J.), LESIEUR (Ch.) et ROCHAIX (A.). — Précis d'hygiène (5 ^e édit.)	51

D

DASTUGUE (Gaston). — Dosage de l'acétylcholine par les méthodes biologiques (*Thèse Doct. Sc.*) 55

G
GARNIER (Gabriel) et BARTHÉLEMY (Odette). — Catalogue des thèses (1895-1940) de la Faculté de Pharmacie de Paris 135

	Pages.
GODEAU (André). — Le Codex 1937.	136
GRICOUROFF (G.). — [Voir LACAS- SAGNE (A.) et —]	377
GUILLIERMOND (A.) et MANGENOT (G.). — Précis de Biologie végétale (2 ^e édit.)	327

H	
HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M ^{mo} M.). — Carence calcique et régime alimentaire ; phosphore-calcium- vitamine D	380
HINGLAIS (M ^{mo} M.). — [Voir HING- LAIS (H.) et —]	380

JANOT (M.-M.) et TORAUDE (L.-G.).
— Notions pratiques de Pharmacie
(3^e édit.). 376

K	
KOPACZEWSKI (W.). — Essai de mé- téropathologie. Physique, clini- que, thérapeutique	377

L	
LACASSAGNE (A.) et GRICOUROFF (G.). — Action des radiations sur les tissus	377
LESIEUR (Ch.). — [Voir COURMONT (J.), — et ROCHAIX (A.)]	51
LESPIGNOL (A.). — [Voir POLONOVSKI (M.) et —]	374

M

MANGENOT (G.). — [Voir GUILLIER-MOND (A.) et —] 327

MAURIAC (Pierre). — Le traitement du diabète en pratique médicale. 379

	Pages.		Pages
P		S	
PIQUET (G.). — [Voir BARBIER (J.) et —]	54	SABETAY (M ^{me} H.) et SABETAY (S.). — Travaux récents d'analyse et chimie des parfums (1935-1938).	375
POLONOVSKI (Michel) et collaborateurs. — Eléments de Biochimie médicale	269	SABETAY (S.). — [Voir SABETAY (M ^{me} H.) et —]	375
— et LESPAGNOL (A.). — Chimie organique biologique (2 ^e édit.). —	374	SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Le corps jaune. Etude biologique, clinique et thérapeutique	52
POMIANE (Edouard DE). — Recettes nouvelles pour le printemps	48	T	
— — La technique culinaire actuelle et les aliments de remplacement	328	TIFFENEAU (M.). — Abrégé de Pharmacologie (5 ^e édit.).	197
PREVET (François). — Histoire de l'organisation sociale en pharmacie	403	TORAUDE (L.-G.). — [Voir JANOT (M.-M.) et —]	376
— — La responsabilité pharmaceutique. Etude de sociologie	47	W	
R		WILDEMAN (Em. DE). — Parenté systématique des végétaux, constitution chimique et propriétés analogues	325
RAVINA (André). — L'année thérapeutique (15 ^e année : 1940)	270	X	
RENAULT (René). — La Matière : I : Atomistique et Chimie générale.	196	(Anonymes.)	
ROBEY (M.). — [Voir SIMONNET (H.) et —]	52	X.... — Documents cliniques sur les médicaments antipaludiques	52
ROCHAIX (A.). — [Voir COURMONT (J.), LESIEUR (Ch.) et —]	51	X.... — L'infirmière hospitalière. Guide théorique et pratique (2 ^e édit. en 2 vol.)	160
ROGER (H.) et BINET (Léon). — Traité de Physiologie (Vol. XII)	118	X.... — Plantes médicinales de France (23 ^e série)	48
RUBENOVITCH (P.). — [Voir CLAUDE (H.) et —]	378	— — Id. (24 ^e série)	136



Le Gérant : MARCEL LEHMANN.